

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Dir.: Prof. Dr. med. R. Frey)

**Vergleichende klinische Untersuchungen zum
Herz-Kreislaufverhalten nach Gabe der
Muskelrelaxantien Pancuronium, Alloferin
und Tubocurarin**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors
der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Wolfgang Schellhaaß
aus Kaiserslautern

Mainz 1971

1972



Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Johannes Gutenberg Universität Mainz (Dir.: Prof. Dr. med. R. F r e y)

VERGLEICHENDE KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUM
HERZ-KREISLAUFVERHALTEN NACH GABE DER MUSKELRELAXANTIEN
PANCURONIUM, ALLOFERIN UND TUBOCURARIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg Universität
Mainz

vorgelegt von
Wolfgang Schellhaas
aus Kaiserslautern

Mainz 1971



Dekan: Professor Dr. A. Mayet

Referent: Professor Dr. med. R. Frey

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Mai 1972

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

I.	Einleitung und Fragestellung	1
II.	Die geprüften Substanzen (Pancuronium- bromid, Diallyl-nor-toxiferin und d- Tubocurarinchlorid)	5
III.	Methodik der klinischen Untersuchungen	8
IV.	Statistische Auswertung	12
V.	Ergebnisse	15
VI.	Diskussion und klinische Schluß- folgerungen	20
VII.	Zusammenfassung	33
VIII.	Literaturverzeichnis	34
IX.	Verzeichnis der a) Abbildungen	40
	b) Tabellen	41
X.	Abbildungen und Tabellen	42

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Es war ein weiter Weg von der ersten Bekanntschaft der Europäer mit Curare als Pfeilgift der südamerikanischen Indios am Beginn des 16. Jahrhunderts bis hin zu der kontrollierten klinischen Anwendung der gereinigten und standardisierten Präparate in unserem Jahrhundert. In dieser Zeit vollzog sich der Wandel der Substanz von einem geheimnisvollen und todbringenden Giftstoff zu einem unentbehrlichen Hilfsmittel der modernen Anaesthesiologie im Dienste der Erhaltung des Lebens.

Als Griffith und Johnson im Jahre 1942 zur Relaxation der Muskulatur während der Operation zum ersten Male Curare mit Erfolg einsetzten, schufen sie damit eine der Voraussetzungen für die rasche Entwicklung der Anaesthesiologie und der damit eng zusammenhängenden, wenn auch mehr beachteten Fortschritte in der Chirurgie. Die Notwendigkeit, einen curarisierten Patienten künstlich zu beatmen, trieb die Forschung über die Physiologie der Lungenventilation und den Gasaustausch voran und zwang zur Entwicklung von leistungsfähigen Beatmungsgeräten. Der Chirurg seinerseits sah sich von dem Zwang befreit, möglichst rasch zu arbeiten, um die toxischen Einwirkungen der früher üblichen tiefen Narkose abzumildern und konnte somit mehr Wert auf sorgfältiges und schonendes Vorgehen legen, was die Qualität seiner Arbeit erhöhte und das Operationsrisiko für den Patienten herabsetzte. Heute ist die Anwendung spezieller Relaxantien zur Muskeler schlaffung eine nicht mehr wegzudenkende Standardmethode der klinischen Praxis.

Die moderne Kombinationsnarkose versucht die Hauptforderungen der Narkose (Bewußtseinsverlust, Schmerzfreiheit, Muskeler schlaffung) durch das Zusammenwirken verschiedener Substanzen zu erreichen, um durch die dadurch ermöglichte

geringe Konzentration der Einzelsubstanzen die unerwünschten Nebenwirkungen auf ein Minimum zu reduzieren. Analog dazu ist man bestrebt, durch die Entwicklung neuer Substanzen mit geringeren Nebenwirkungen oder veränderter Wirkungsstärke oder -dauer das Narkoserisiko noch weiter herabzusetzen und dem Anaesthesisten eine differenzierte Steuerung der Muskelrelaxation zu ermöglichen.

Das früher am häufigsten verwendete Muskelrelaxans vom nicht depolarisierenden Typ war d-Tubocurarin, doch ist diese Substanz nicht frei von unerwünschten Nebenwirkungen auf das Kreislaufsystem. GUYTON und REEDER (28) erklären den beobachteten Blutdruckabfall bei d-Tubocurarin durch die ganglienblockierende Wirkung und die Freisetzung von Histamin, während FREY (24) und GROSS (27) dafür in erster Linie den verminderten venösen Rückfluß infolge der Herabsetzung des Muskeltonus verantwortlich machen. Die Histaminausschüttung zwingt zur Vorsicht bei Asthmatikern und Patienten mit anderen allergischen Erkrankungen, während die Depression des Blutdruckes besonders bei Halothannarkosen zumindest für den Risikopatienten Gefahren mit sich bringt. Ein weiterer Nachteil des d-Tubocurarin, wenn auch nicht in klinischer Hinsicht, besteht in seiner Herstellung. Man benötigt auch heute noch dazu Rohcurare, und ist damit in gewisser Weise von den einheimischen Sammlern in Südamerika abhängig, was in Zukunft eher größer als kleiner werdende Schwierigkeiten erwarten läßt. Also setzte man die Suche nach besser verträglichen und leichter zu beschaffenden Muskelrelaxantien fort.

Mit der Einführung des Alloferins, eines Derivates des Toxiferins, kam man diesem Ziel einen Schritt näher. Auch bei diesem Relaxans beobachtete man zwar gelegentliche Alterationen am Kreislauf (HUNTER, KALFF), aber AHNEFELD (1) verneint eine direkte Wirkung des Präparates, sondern macht

dafür die gleichzeitige Einwirkung verschiedener Medikamente (Thiopental, Äther, Halothan), die Beatmungsform (Hyperventilation), die Größe des Minutenvolumens oder gar das chirurgische Vorgehen (Zug am Peritoneum) verantwortlich. Nach seinen Untersuchungen kommt Alloferin näher als alle damals (1966) verwandten Substanzen an die Idealforderungen von HÜGIN heran. An ein Relaxans stellte HÜGIN folgende Forderungen (Zitat aus 29, S. 19):

- "1) Ein ideales Relaxans müßte kurz wirken, ähnlich dem Succinylcholin, d. h. es müßte relativ steuerbar sein, so daß sich eine Antagonisierung erübrigen würde.
- 2) Das Relaxans sollte durch nie versagende Mechanismen eliminiert werden. Abbauprodukte müssen pharmakologisch unwirksam sein, insbesondere dürfen sie nicht selbst, wie Metaboliten des Succinylcholins, neuromuskulär blockierende Eigenschaften haben. Zumindest müßte bei verlängerter Wirkung und beim Versagen des Eliminationsprozesses ein Antagonist zur Verfügung stehen oder es müßte ein Pharmakon vorhanden sein, daß das Relaxans sofort in eine unwirksame Form überführt. Diese Hilfsmittel dürfen selbst keine anderen Wirkungen entfalten.
- 3) Das Relaxans müßte spezifisch auf die Skelettmuskulatur wirken und frei von Nebenwirkungen sein.
- 4) Das ideale Relaxans müßte auch bei langer Anwendung immer denselben Effekt ausüben, ähnlich wie die curareartigen (=depolarisationshemmenden) Relaxantien." (Ende des Zitates)

Fragestellung: Nun steht uns seit einiger Zeit mit Pancuroniumbromid ein neues Muskelrelaxans vom depolarisationshemmenden Typ zur Verfügung. Im direkten Vergleich mit d-Tubocurarin und Alloferin wollten wir untersuchen, ob Pancuroniumbromid Vorteile in Bezug auf die Herz- und Kreis-

laufwirkung gegenüber den älteren Präparaten aufweist, die wie oben erwähnt alle eine gewisse ganglienblockierende Nebenwirkung haben. Dabei kam es uns besonders darauf an, die Untersuchung erst nach völliger Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse zu beginnen, um nicht durch die mannigfachen Einflüsse der Praemedikation, Narkoseeinleitung und des intraoperativen Blutverlustes eine Verfälschung der Ergebnisse zu erhalten.

II. DIE GEPRÜFTEN SUBSTANZEN (Pancuroniumbromid, Diallylnor-toxiferin und d-Tubocurarinchlorid)

Bei den organischen Verbindungen, die als Muskelrelaxantien dienen, ist es allgemein üblich, die Substanzen nach dem Wirkungsmechanismus zu unterscheiden:

- 1) Substanzen mit depolarisierender Wirkung (Dekamethonium)
- 2) Substanzen mit nicht-depolarisierender Wirkung (Curare)

Die Mittel der Dekamethoniumgruppe depolarisieren die Muskelmembran gegenüber der motorischen Endplatte und versetzen sie somit in einen refraktären Zustand gegenüber den ankommenden Reizen. Als Ausdruck der Depolarisierung beobachtet man eine kurzdauernde Kontraktion der Muskeln (initiale Muskelzuckung). Da sie durch die Cholinesterase nur verlangsamt abgebaut werden, bleibt die Muskelfaser für einige Zeit unerregbar.

Die Mittel der Curaregruppe dagegen wirken kompetitiv blockierend gegenüber Acetylcholin, indem sie die reaktiven Zentren der postsynaptischen Membran besetzen, ohne selbst eine Depolarisierung auszulösen. Durch Gabe von Acetylcholin oder besser Cholinesterasehemmer kann ihre Wirkung sicher aufgehoben werden.

ZAIMIS (47, 48 zit.a. 36) konnte aber zeigen, daß die Substanzen der ersten Gruppe nicht rein depolarisierend wirken, sondern nach einer kurzen depolarisierenden initialen Phase in der darauf folgenden langanhaltenden zweiten Phase kompetitiv gegenüber Acetylcholin wirken ("dual block"). In dieser zweiten Phase ist die Wirkung durch Cholinesterasehemmer antagonisierbar. FOLDES (23) erklärt das zweiphasige Verhalten dieser Muskelrelaxantien mit Permeabilitätsveränderungen, die an der postsynaptischen Membran der Endplatte auftreten. Danach sollen beim Durchtritt durch die postsynaptische Membran die Moleküle der Verbindungen

die Poren dieser Membran blockieren und somit den Natrium- und Kaliumaustausch einschränken. Eine strenge Unterscheidung der Muskelrelaxantien in depolarisierende Blocker und kompetitive Blocker ist also nur bedingt durchführbar, aus praktischen Gründen hat man diese Einteilung aber beibehalten.

Die hier untersuchten Präparate: Pancuroniumbromid, Diallylnor-toxiferin und d-Tubocurarin gehören sämtlich zu den Substanzen mit rein kompetitiv blockierender Wirkung. Sie besitzen den charakteristischen Aufbau mit zwei quarternären Ammoniumgruppen als wirksame Zentren, die durch eine gewisse Zahl von Kohlenstoffatomen getrennt, einen Abstand von etwa 14 Å haben (25).

Vor der Beschreibung der Methodik sollen hier kurz die untersuchten Relaxantien dargestellt werden:

d-Tubocurarinchlorid (Curarin-Asta):

Aus Rohcurare gewonnene, weißlich-gelbe, kristalline Substanz, die in Wasser leicht löslich ist. Die beiden Ammoniumgruppen sind durch einen Abstand von nur 12,5 Å getrennt, aber die zyklische Anordnung gewährleistet eine große Wirkungsaktivität. Die Erschlaffung dauert bei klinischer Dosierung etwa 30 Minuten, die Ausscheidung wird von der Niere übernommen.

N,N'-Diallylnor-toxiferindichlorid (Alloferin Hoffmann-La-Roche):

Die synthetisch hergestellte Verbindung zeigt ein dimeres Grundgerüst aus 40 C-Atomen mit zwei quarternären Ammoniumgruppen im Abstand von ungefähr 15 Å. Die Kristallnadelchen sind leicht in Wasser löslich, die Verbindung ist aber empfindlich gegen Licht, Sauerstoff, Hitze, Säuren und Basen. Alloferin wirkt 1,5 - 2mal so stark wie d-Tubocurarin, sein Effekt hält etwas kürzer an. Die Ausscheidung erfolgt über die Niere.

Pancuroniumbromid (Pancuronium 'Organon'):

Eine 1964 von HEWETT und SAVAGE synthetisierte Steroidverbindung mit den charakteristischen zwei Ammoniumgruppen. Die Wirkungsintensität beträgt etwa das 5 - 10fache der Curarewirkung, die Wirkungsdauer und Wirkungslatenz sind etwa entsprechend wie bei Curare (2,7,8,9,15,16,20,37). Auch hier wird eine Ausscheidung über die Niere angenommen.

Die chemischen Strukturen der drei Substanzen sind aus der Abbildung 1 ersichtlich.

III. METHODIK DER KLINISCHEN UNTERSUCHUNGEN

Krankengut: Die Versuche wurden an insgesamt 20 männlichen und 9 weiblichen Patienten im Alter von 16 bis 62 Jahren durchgeführt. Das Durchschnittsalter betrug $36,8 \pm 2,8$ Jahre, das Durchschnittsgewicht $70,9 \pm 2,7$ kg, die durchschnittliche Größe $170,1 \pm 1,6$ cm. Die Versuchspersonen waren sämtlich Patienten der Bettenstation der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten, so daß die Messungen ausschließlich bei langdauernden kieferchirurgischen und gesichtsplastischen Eingriffen durchgeführt werden konnten, bei denen es nur zu geringfügigen Blutverlusten kam. Berücksichtigt wurden ausschließlich Patienten, die bei der sorgfältigen Voruntersuchung keine Störungen an Herz, Kreislauf, Wasser-, Elektrolyt-, Säure-Basenhaushalt, Atmung und Stoffwechsel aufwiesen.

Praemedikation: Die Praemedikation erfolgte 30 min vor Narkosebeginn mit 0,5 mg Atropin i.m., lediglich in einigen wenigen Fällen wurde zusätzlich 50 mg Pethidin und 25 mg eines Promethazinpräparates (Atosil) i.m. verabreicht. Unmittelbar vor der Narkoseeinleitung wurden Pulsfrequenz und Blutdruck gemessen, sowie Blutproben aus der A. radialis entnommen zur Bestimmung des Säure-Basenhaushaltes (pH, Standard-Bicarbonat, Basenüberschuß, aktuelles Bicarbonat und Pufferbase), der Elektrolytwerte (Na, K, Ca, Cl), sowie des $p\text{CO}_2$ und des $p\text{O}_2$. Die Blutdruckmessungen wurden sämtlich am linken Oberarm des Patienten durchgeführt.

Narkose: Die Narkose wurde mit durchschnittlich $511,1 \pm 11,6$ mg Propanidid und $113,4 \pm 6,7$ mg Succinylcholin i.v. eingeleitet. Zur Intubation wurden Kuhn- und Woodbridge-tuben der entsprechenden Stärken verwendet, die mit einem anaesthesierenden Gleitmittel (Xylocain-Gel) bestrichen waren. In 5 Fällen war aus operationstechnischen Gründen (Kieferfraktur) die nasale Intubation erforderlich. Nach

der Intubation wurde die Narkose über ein Kreissystem mit einem O_2-N_2O Gasgemisch im Verhältnis 1:2 und einem Halothanzusatz von durchschnittlich 1,0 Vol % fortgesetzt. Die maschinelle, intermittierend positive Überdruckbeatmung (0 bis $16,1 \pm 0,8$ mm H_2O) erfolgte mit einem Gerät vom Typ Spiromat 650 der Fa. Dräger/Lübeck.

Zur Überwachung der Herzaktionen und der Pulsfrequenz dienten Registriergeräte der Fa. Siemens/Erlangen, die mit einem 6-Kanal Schreiber gekoppelt waren. Zur Extremitätenableitung des EKG verwendeten wir selbstklebende Haftelektroden von Hellige/Freiburg.

Die Patienten wurden auf eine endexpiratorische CO_2 -Konzentration von möglichst genau 4 Vol % eingestellt, was mit einem Ultra-Rot-Absorptions-Schreiber (URAS) der Fa. Hartmann und Braun fortlaufend kontrolliert wurde. Dieser Wert (4 Vol %) wurde mit einem durchschnittlichen Atemvolumen von 6390 ± 260 ml/min, einem Atemhubvolumen von $496,2 \pm 16,2$ ml bei einer Atemfrequenz von $12,9 \pm 0,3$ /min und einem Verhältnis der Inspiration zur Expiration von 1:1,5 erreicht. Die Analyse der Blutproben zeigte (darauf wird später noch eingegangen), daß unter diesen Bedingungen eine Normoventilation vorlag. Zur fortlaufenden Temperaturermittlung diente ein selbstschreibendes elektrisches Thermometersystem, dessen Rektalsonden zuvor mit Hilfe von Eichthermometern überprüft worden waren.

Messungen: Um Verfälschungen durch die zur Praemedikation und Narkoseeinleitung verwendeten Medikamente, das bekanntermaßen blutdrucksenkende Halothan, sowie Einflüsse durch das operative Geschehen auszuschalten, warteten wir jedesmal ab, bis sich die Herz- und Kreislaufverhältnisse über einen bestimmten Zeitraum (mindestens 15 min) in einem Zustand völliger Stabilität befanden. Diese Ausgangslage war im Durchschnitt nach $94,4 \pm 9,4$ min erreicht, gerechnet

von der Narkoseeinleitung an. Wenn die Möglichkeit bestand, wurden die Messungen vor der Operation selbst oder in einer Operationspause durchgeführt.

Als erstes wurden wieder Blutproben aus der A. radialis entnommen, zur erneuten Kontrollbestimmung des Säure-Basenhaushaltes, der Elektrolytwerte, des pCO_2 und des pO_2 . Unmittelbar anschließend wurden die Proben zur Auswertung in das Zentrallabor des Institutes für Anaesthesiologie gegeben, wo die Ermittlung des pH, pCO_2 und des Säure-Basenhaushaltes nach dem Verfahren von Sigaard ANDERSEN et al. (5) mit einem Astrup-Micro-Equipment (Typ AME 1 von Radiometer/Kopenhagen) erfolgte. Die Kalkulation der Werte erfolgte nach dem Säure-Basen-Nomogramm von Sigaard ANDERSEN (3,4). Die Bestimmung der Elektrolytwerte führte das Blutlabor der Zahn-, Mund- und Kieferklinik mit dem Flammenphotometer von Eppendorf/Hamburg durch, während die prozentuale O_2 -Sättigung im arteriellen Blute von uns selbst mit Hilfe eines AO-Oxymeters (Hellige/Freiburg) ermittelt wurde. Die Umrechnung der O_2 -Sättigung in den pO_2 erfolgte nach dem Nomogramm für die Beziehung zwischen S_{O_2} , P_{O_2} und pH_S nach THEWS (44). Bei den von uns ausgewerteten Patienten lagen die Ergebnisse dieser Kontrollblutproben allesamt im Normbereich (s. Abb. 2), so daß die Wirkung des Muskelrelaxans nicht durch irgendwelche Störungen im Elektrolyt- oder Säure-Basenhaushalt der Versuchspersonen beeinflußt wurde (FREY, 14).

Nach erneuter Kontrolle von Blutdruck und Pulsfrequenz wurde das entsprechende Relaxans in die linke V. cubitalis injiziert. Dann wurden über einen Zeitraum von 20 min fortlaufend folgende Größen exakt ermittelt und festgehalten:

- 1) EKG, Pulsfrequenz und expiratorische CO_2 -Konzentration mittels des 6-Kanal-Schreibers.
- 2) Temperatur durch Rektalsonden, die an ein selbst-

schreibendes elektrisches Verstärkersystem angeschlossen waren.

- 3) Systolischer und diastolischer Blutdruck nach der Methode von RIVA-ROCCI am linken Oberarm im Abstand von 1 min gemessen. Die Blutdruckmessungen wurden jeweils über den gesamten Versuchszeitraum von derselben Person ausgeführt, um subjektive Messunterschiede auszuschließen.

Dosierung: Die Dosierung der Relaxantien erfolgte nach dem Körpergewicht und betrug für Pancuronium 0,05 mg/kg, für Alloferin 0,2 mg/kg und für d-Tubocurarin 0,15 mg/kg. Exakter wäre nach FREY (14) eine Dosierung entsprechend dem Quotienten aus Muskelmasse und Körperfett, da der größere extrazelluläre Flüssigkeitsraum des muskulösen Menschen die Anwendung einer höheren Dosis notwendig macht. In unseren Versuchen haben wir die Herz- und Kreislaufwirkung der Relaxantien unter klinischen Bedingungen (Narkose, Operation) untersucht, und so schien es uns auch gerechtfertigt, die in der Klinik übliche Dosierungsart zu wählen.

IV. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die Ergebnisse von verschiedenen Versuchsreihen kann man nicht ohne weiteres miteinander vergleichen. Denn die biologische Streuung, die jedem Versuch am Patienten anhaftet, kann zu beträchtlichen Mittelwertsdifferenzen führen, ohne daß dafür eine unterschiedliche Wirksamkeit verschiedener Substanzen verantwortlich wäre. Ein direkter Schluß vom Mittelwert auf die Wirkung der Substanz wäre in diesem Falle unzulässig. Erst durch eine statistische Analyse ist eine mathematisch-objektive Beurteilung der Ergebnisse möglich. Man setzt deshalb die gewonnenen Mittelwertsdifferenzen mit der bei Experimenten unvermeidlichen Versuchsstreuung in Beziehung.

Die statistische Analyse geht dabei zunächst von der sogenannten Nullhypothese aus, was nichts anderes besagt, als daß man die aufgetretenen Differenzen vorerst einmal nur durch die Versuchsstreuung bedingt erklärt. Dann wird durch die Berechnung überprüft, wie groß bei der vorhandenen Streuung die Wahrscheinlichkeit für die beobachteten Differenzen ist. Ergibt sich dabei, daß die Unterschiede innerhalb der durch die Versuchsstreuung gegebenen Grenzen liegen, dann ist die Wahrscheinlichkeit für das Zutreffen der Nullhypothese sehr groß und die Nullhypothese kann nicht verneint werden. Je weiter sich jedoch die Differenzen über die angegebenen Grenzen hinaus erstrecken, um so geringer wird die Wahrscheinlichkeit, daß sie nur durch die Versuchsstreuung bedingt sind. Man erreicht schließlich eine Schwelle, bei der die Nullhypothese zu Recht verneint wird und die Unterschiede als auffällig oder gar signifikant bezeichnet werden können. Diese Sicherheitsschwelle liegt bei 5 % (Unterschied auffällig) und bei 1 % (Unterschied signifikant oder gesichert). Man nennt die so ermittelte Wahrscheinlichkeit auch Irrtumswahrscheinlichkeit, weil sie die Wahrscheinlichkeit angibt, daß die Ab-

lehnung der Nullhypothese oder anders ausgedrückt, die Annahme gesicherter Unterschiede ein Irrtum ist.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte in diesem Falle durch eine mehrfache, partiell hierarchische Varianzanalyse. Dieses statistische Verfahren erlaubt, aus der Gesamtstreuung die Streuung der einzelnen Einflußgrößen zu eliminieren und unabhängig voneinander zu beurteilen. Darüberhinaus ist die Möglichkeit gegeben, die Wechselwirkung zwischen verschiedenen Einflußgrößen zu beurteilen.

Die Varianzanalyse umfaßte folgende Faktoren oder Einflußgrößen: Streuung zwischen den Versuchssubstanzen (Pancuronium, Alloferin, d-Tubocurarin), zwischen den Versuchspersonen und zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten (1. bis 20. Minute). Außerdem wurde die Wechselwirkung zwischen Medikament und Messzeitpunkt untersucht. Damit kann man eine Aussage treffen, ob die Medikamente sich nicht nur allgemein unterscheiden, sondern ob vielleicht der Einfluß der Medikamente sich zu verschiedenen Messzeitpunkten unterschiedlich auswirkt. Da zu erwarten ist, daß die Messungen beim gleichen Patienten an den einzelnen Messzeitpunkten nicht voneinander unabhängig sind, - was eine der Grundvoraussetzungen für die Anwendbarkeit der Varianzanalyse verletzen würde - , wurde eine Rechentechnik gewählt, die zu sogenannten "konservativen" F-Tests führt (38).

Für die 5 Messgrößen (systol., diastol. Blutdruck, Blutdruck-Amplitude, mittlerer Blutdruck und Pulsfrequenz) wurde je eine dreifache Varianzanalyse gerechnet. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 2, 3, 4, 5, 6 dargestellt.

In jeder Varianzanalysentabelle sind in Spalte 1 die einzelnen Einflußgrößen sowie die Wechselwirkung Medikament/Messzeitpunkt aufgeführt. Die 2. Spalte (Summe der Abwei-

chungsquadrate = SAQ) enthält die auf die entsprechenden Einflußgrößen entfallenden Anteile an der Gesamtstreuung. Die Division der SAQ durch die sog. Freiheitsgrade (FG) in der 3. Spalte führt zu den Mittleren Abweichungsquadraten (MAQ) in der 4. Spalte, die das eigentliche Streuungsmaß darstellen. Im F-Test (Spalte 5 und 6) wird geprüft, ob dieser Streuungsanteil wesentlich größer ist als nach der Versuchsstreuung zu erwarten. Die Beurteilung der errechneten F-Werte erfolgt nach Festsetzung einer geeigneten Irrtumswahrscheinlichkeit p durch Vergleich mit den tabulierten Werten der F-Verteilung. Ist der berechnete Wert größer als der Tabellen-F-Wert für $p = 0,01$, so spricht man von einem signifikanten Ergebnis. Die Annahme, daß zwischen den einzelnen Stufen eines Faktors oder einer Wechselwirkung keine wesentlichen Unterschiede bestehen (Nullhypothese) kann dann nicht aufrechterhalten werden. Wird jedoch nur der kleinere Tabellenwert für $p = 0,05$ überschritten, so spricht man von einem statistisch auffälligen Ergebnis.

In den Abbildungen 4 bis 8 sind die Mittelwerte der einzelnen Blutdruckgrößen sowie der Pulsfrequenz graphisch dargestellt. Dabei ist der Ausgangswert mit 100 % angesetzt und die Abweichungen davon werden ebenfalls in Prozent angegeben. Bei der Rechnung der Varianzanalyse dagegen wurden keine Prozentzahlen eingesetzt, sondern jede Abweichung wurde als absoluter Wert eingetragen, d. h. eine Blutdrucksenkung um 20 mmHg wurde unabhängig vom Ausgangswert jedesmal als -20 notiert. Andernfalls hätte man verzerrte Ergebnisse erhalten.

V. ERGEBNISSE

Die statistische Auswertung umfaßte folgende Größen: systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Blutdruck-Amplitude, mittlerer Blutdruck und die Pulsfrequenz. Die Blutproben wurden vor der Narkoseeinleitung bzw. vor der Injektion des jeweiligen Muskelrelaxans abgenommen und haben somit keine Beeinflussung durch die Prüfsubstanzen erfahren, weshalb sie nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen werden mußten. Sie dienten lediglich der Kontrolle des Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes der Patienten. Die Temperatur erwies sich mit $36,05^{\circ}\text{C}$ zu Beginn und $36,02^{\circ}\text{C}$ am Ende des Versuches als praktisch konstant.

Im einzelnen finden sich folgende Ergebnisse:

1. Systolischer Blutdruck

Es ergeben sich statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Medikamenten, den Patienten und den Messzeitpunkten. In Abbildung 4 ist das Verhalten der Mittelwerte für Pancuronium, Alloferin und d-Tubocurarin graphisch dargestellt. Bei Pancuronium sehen wir einen ganz geringen Abfall des systolischen Blutdruckes innerhalb der ersten drei Minuten nach der Injektion. Der tiefste Punkt ist in der 3. Minute mit $97,63 \pm 1,40\%$ des Ausgangswertes (= 100 %) erreicht. Dann nähert sich die Kurve wieder dem Ausgangswert, der in der 9. Minute exakt erreicht wird. Im weiteren Verlauf schwanken die Werte nur ganz geringfügig (ca. 1 %) um die Ausgangsmarke und liegen gegen Ende des Versuches sogar etwas darüber (20. min = $100,71 \pm 0,82\%$). Alloferin zeigt einen stärkeren Blutdruckabfall mit einem Minimum von $83,93 \pm 3,65\%$ des Ausgangswertes in der 5. Minute. Anschließend steigt der Blutdruck wieder an, aber bei Versuchsende liegt er mit $92,80 \pm 1,98\%$ noch deutlich unter dem ursprünglichen Wert.

Die stärkste Blutdrucksenkung weist d-Tubocurarin mit einem Minimum von $77,45 \pm 5,08$ % in der 6. Minute nach Injektion auf. Danach erfolgt ein kontinuierlicher Anstieg, doch nach 20 Minuten sind erst $89,55 \pm 2,99$ % des Ausgangswertes erreicht.

Nicht festgestellt werden konnte statistisch eine Wechselwirkung zwischen Medikament und Messzeitpunkt, das heißt, die Kurven verlaufen in etwa gleichförmig.

2. Diastolischer Blutdruck

Gesicherte Unterschiede bestehen zwischen den Medikamenten und den Patienten. In Abbildung 5 ist das Verhalten der Mittelwerte dargestellt. Für Pancuronium verläuft die Kurve über die gesamte Versuchsdauer fast exakt beim Ausgangswert. Die stärkste Abweichung nach unten wird in der 10. Minute mit $99,41 \pm 1,64$ %, nach oben in der 13. und 16. Minute mit jeweils $101,18 \pm 1,78$ % verzeichnet. Alloferin dagegen zeigt einen deutlichen Abfall des diastolischen Blutdruckwertes mit einem Minimum von $89,62 \pm 3,22$ % in der 3. Minute. Nach diskontinuierlichem Anstieg sind nach Ablauf der Versuchszeit $96,08 \pm 1,81$ % des Ausgangswertes wieder erreicht. Bei d-Tubocurarin fällt der diastolische Wert sogar bis auf $81,85 \pm 5,15$ % in der 6. Minute, um dann bis zur 20. Minute langsam auf $89,33 \pm 3,25$ % anzusteigen.

Auch in diesem Falle verlaufen die Kurven gleichförmig, so daß kein Unterschied in der Wechselwirkung Medikament/Messzeitpunkt auftritt. Zwischen den Messzeitpunkten ist statistisch kein Unterschied zu finden.

3. Blutdruck-Amplitude

Hier besteht nur ein auffälliger, aber nicht signifikanter Unterschied zwischen den Medikamenten. Gesichert sind da-

gegen die Unterschiede im Verhalten der Patienten und zwischen den Messzeitpunkten. Abbildung 6 zeigt den graphischen Verlauf der Blutdruck-Amplitudenmittelwerte. Bei Pancuronium sieht man in den ersten drei Minuten einen Abfall bis auf $92,41 \pm 3,61 \%$. Der folgende Anstieg wird in der 9. Minute noch einmal unterbrochen, doch gegen Ende des Versuches steigt der Wert sogar über das Ausgangsniveau und liegt in der 20. Minute bei $104,25 \pm 2,27 \%$. Alloferin und d-Tubocurarin weisen einen sehr unregelmäßigen Verlauf auf. Gemeinsam ist ihnen eine Verringerung der Blutdruck-Amplitude zu Beginn der Messung mit dem Minimum in der 5. (Alloferin) bzw. 6. Minute (d-Tubocurarin). Doch erfolgt der Abfall bei d-Tubocurarin viel schneller und ist mit $68,68 \pm 7,27 \%$ auch ausgeprägter als bei Alloferin ($72,81 \pm 6,25 \%$). Nach wechselndem Anstieg liegt der Wert für d-Tubocurarin in der 20. Minute mit $89,32 \pm 3,63 \%$ etwas günstiger als Alloferin mit $87,83 \pm 5,75 \%$, doch liegen beide Substanzen noch deutlich unter dem Ausgangsniveau.

Man muß natürlich berücksichtigen, daß der Wert der Blutdruck-Amplitude keine selbständige Größe darstellt, sondern durch die Verschiebungen des systolischen und diastolischen Blutdruckes bestimmt wird. Man kann ihn also immer nur in Beziehung zu diesen Werten beurteilen.

Kein Unterschied besteht in der Wechselwirkung zwischen Medikament und Messzeitpunkten.

4. Mittelwert des Blutdruckes

Auch diese Größe ist direkt abhängig vom Verhalten des systolischen und diastolischen Blutdruckes. Als Resultierende aus diesen Größen gibt sie aber vielleicht am klarsten Auskunft über die Auswirkung eines Medikamentes auf die Stabilität des Kreislaufes. Wir finden signifikante Unterschiede zwischen den Medikamenten, bei den Patienten und zwischen den Messzeitpunkten. Die Kurven für die Mittel-

werte sind in Abbildung 7 aufgetragen. Pancuronium zeigt wie nach den Abbildungen 4 und 5 zu erwarten fast gar keinen Einfluß auf den Mittelwert des Blutdruckes. Die Kurve verläuft über die gesamte Versuchsdauer äußerst stabil und weist nur Abweichungen von weniger als 1 % vom Ausgangswert auf (Maximum $100,72 \pm 1,00$ %, Minimum $99,18 \pm 1,48$ %). Bei Alloferin findet man in den ersten Minuten einen ausgeprägten Abfall des Blutdruckmittelwertes. In der 5. Minute ist das Minimum mit $86,90 \pm 3,27$ % erreicht. Dann erfolgt ein allmählicher Anstieg, doch erst ab der 13. Minute liegt der Wert kontinuierlich über der 90 % Marke und beträgt nach Ablauf des Versuches (nach 20 Minuten) $94,12 \pm 1,49$ %. Bei d-Tubocurarin ist wiederum der stärkste Blutdruckabfall zu beobachten. Nach schnellem Abstieg liegt das Minimum in der 6. Minute nach Injektion bei $77,07 \pm 4,71$ %. Nach diesem Zeitpunkt erholt sich der mittlere Blutdruck wieder, aber nach 20 Minuten liegt er mit $89,34 \pm 3,00$ % noch deutlich unter dem Ausgangswert.

Auch in diesem Falle laufen die Kurven in etwa gleichförmig, es ist also keine unterschiedliche Wechselwirkung Medikament/Messzeitpunkt zu beobachten.

5. Pulsfrequenz

Die Pulsfrequenz als Indikator einer eventuellen Herzmehrbelastung zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Medikamenten, den Patienten und den Messzeitpunkten. In Abbildung 8 sind die Verläufe graphisch dargestellt. Bei Pancuronium beobachten wir nach einem geringfügigen Abfall ($99,38 \pm 0,30$ %) innerhalb der ersten Minute einen steilen Anstieg bis auf den Höchstwert von $114,41 \pm 3,24$ % in der 5. Minute. Anschließend fällt die Frequenz kontinuierlich ab, doch sehr langsam, so daß noch nach Ablauf des Versuches ein Wert von $108,37 \pm 3,30$ % gemessen wird. Bei Alloferin ist der Pulsanstieg noch ausgeprägter und erreicht in der 7. Minute mit $125,18 \pm 3,14$ % sein Maximum. Bis zur

20. Minute ist der Wert auf $117,56 \pm 2,60 \%$ gesunken. Ganz anders verhält sich die Pulsfrequenz nach der Injektion von d-Tubocurarin. In den ersten Minuten beobachtet man einen geringen Anstieg (3. Minute $102,67 \pm 1,59 \%$), aber ab der 10. Minute fällt die Frequenz sogar leicht unter den Ausgangswert und ist am Versuchsende auf $97,86 \pm 1,96 \%$ gesunken. Insgesamt gesehen bleibt die Frequenz nach Injektion von d-Tubocurarin sehr stabil. Wie aus Abbildung 8 ersichtlich, verlaufen die Kurven zumindest ab der 6. Minute fast parallel, so daß auch hier kein Unterschied in der Wechselwirkung zwischen Medikament und Messzeitpunkt besteht.

6. EKG

Die Elektrokardiogramme zeigen abgesehen von den Veränderungen der Pulsfrequenz keine weitere Beeinflussung durch die Muskelrelaxantien. Erregungsbildung, -überleitung, -ausbreitung und -rückbildung werden also von den hier verwendeten klinischen Dosen nicht beeinträchtigt.

VI. DISKUSSION UND KLINISCHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

Bei der Untersuchung von Muskelrelaxantien muß man berücksichtigen, daß die Wirkungsstärke und -dauer von mancherlei Faktoren abhängig sind, die teils in den Versuchsbedingungen, teils in dem Patientengut selbst begründet liegen. So nennt FREY (14) als mögliche Einflußgrößen:

1) Die Injektionsgeschwindigkeit

Je schneller die Injektion vorgenommen wird, um so stärker und länger anhaltend ist die Wirkung. In unserem Falle betrug die mittlere Injektionsdauer für Pancuronium 9,4 sec, für Alloferin 15,7 sec und für d-Tubocurarin 10,2 sec. Die Differenz erklärt sich zum Teil aus den unterschiedlichen Flüssigkeitsmengen, ist aber insgesamt so gering, daß sich daraus keine unterschiedliche Wirkung ableiten läßt.

2) Hypothermie

Die Wirkung der nicht-depolarisierenden Relaxantien wird bei erniedrigter Körpertemperatur gehemmt. Als Ausgangstemperatur bei Beginn der Messungen wurden für Pancuronium 35,9 °C, für Alloferin 36,1 °C und für d-Tubocurarin ebenfalls 36,1 °C ermittelt. Auch diese Unterschiede sind so gering, daß sie keinen Einfluß auf das Versuchsergebnis ausüben.

3) Hyper- und Hypoventilation

Dadurch kann eine Veränderung des pH-Wertes des Blutes eintreten, was eine Verschiebung der Dissoziation der Substanzen zur Folge hat, wodurch wiederum Wirkungsstärke und -dauer beeinflußt werden. Durch die Einstellung der end-expiratorischen CO₂-Konzentration auf 4 Vol % gelang es uns, die Bedingungen der Normoventilation einzuhalten und diese Störgrößen auszuschalten.

4) Tiefe der Narkose und Narkosemittel

FREY führt an, daß die Wirkung der nicht-depolarisierenden Substanzen durch Halothan und Äther verstärkt wird. Während unserer Narkosen betrug die Halothankonzentration bei Pancuronium durchschnittlich 0,92 Vol %, bei Alloferin 1,11 Vol % und bei d-Tubocurarin 0,97 Vol%. Auch hieraus lassen sich sicherlich keine großen Unterschiede herleiten.

5) Störungen in der Elimination der Relaxantien

Der Abbau von Succinylcholin kann verlangsamt sein, wenn durch eine schwere Lebererkrankung die Pseudocholinesterase-Aktivität des Plasmas vermindert ist. Die anderen Muskelrelaxantien werden über die Niere ausgeschieden, jedoch hat man auch bei Nierenerkrankungen klinisch keine wesentliche Wirkungsverlängerung festgestellt. Bei der sorgfältigen Untersuchung unseres Patientengutes waren keinerlei Störungen zu erkennen gewesen. Außerdem dürfte eine evtl. Verlängerung der Wirkungsdauer sich auch nicht auf die Versuchsergebnisse ausgewirkt haben, da sich die beobachteten Veränderungen von Pulsfrequenz und Blutdruck innerhalb der ersten 10 min nach Injektion ereigneten.

6) Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes

Veränderungen an diesen Größen können einen entscheidenden Einfluß auf die Wirkungsstärke und -dauer ausüben. Weiter oben wurde schon erwähnt, daß die Dissoziation und damit Wirkung der Substanzen vom pH-Wert des Blutes abhängig ist. Darüberhinaus treten Veränderungen der neuromuskulären Erregbarkeit bei gestörtem Wasserhaushalt auf. Bei Dehydratation findet sich eine herabgesetzte, bei Hyperhydratation eine gesteigerte Empfindlichkeit. Auch die intracelluläre Kaliumkonzentration

beeinflusst die Erregbarkeit des neuromuskulären Übertragungsapparates.

Durch die Analyse der Blutproben in Bezug auf Säure-Basenhaushalt und Elektrolytwerte vor der Narkoseeinleitung, wurden nur solche Patienten berücksichtigt, die diesbezüglich keine Störungen aufwiesen. Da sich die Werte aber auch im Verlauf der Narkose verschieben können, besonders bei Hyper- oder Hypoventilation, wurden wie bei der Methodik bereits erwähnt, unmittelbar vor Injektion des Relaxans erneut Blutproben entnommen. Wie die Abbildungen 2 und 3 verdeutlichen, lagen auch hierbei die ermittelten Werte allesamt im Normbereich und ein Einfluß auf die Versuchsergebnisse kann somit ausgeschlossen werden.

Abgesehen von den bisher genannten Einflüssen, die eine exakte Beurteilung der Wirkung eines Relaxans erschweren, treten bei der Untersuchung der Kreislaufwirkung eines Relaxans noch weitere Schwierigkeiten auf. Die Praemedikation, sowie weitere evtl. verabreichte Medikamente, die Narkoseart und -technik, die Lagerung des Patienten, die Größe des intraoperativen Blutverlustes und das operative Geschehen selbst, - alle diese Faktoren können die Kreislaufregulierung beeinflussen und somit die spezifische Wirkung des Relaxans entweder verstärken oder aber überlagern. Das ist zumindest zum Teil auch ein Grund für die sich oftmals widersprechenden Angaben in der Literatur.

In dem Kapitel Methodik wurde bereits ausgeführt, wie wir versucht haben, Einflüsse durch diese Störgrößen auszuschalten, bzw. wo sie unvermeidbar waren, wie z. B. bei Halothan, das während der ganzen Narkosedauer gegeben wurde, durch gleichhohe Konzentrationen gleichartige Versuchsbedingungen zu erhalten, um so auch zu vergleichbaren Ergebnissen zu kommen. Besonders wichtig erschien uns, und des-

halb sei es hier noch einmal wiederholt, die Messungen erst zu beginnen, wenn Blutdruck und Pulsfrequenz über einen längeren Zeitraum (mindestens 15 min) absolut stabil geblieben waren, was im Durchschnitt 94,4 min erforderte. Diese Zeit mag als sehr lang erscheinen, denn LOH (33) kommt in einer ähnlich angelegten Untersuchung auf eine Zeit von ca. 45 min. Es zeigt aber deutlich, daß Untersuchungen, die unmittelbar nach Narkosebeginn einsetzen, in einem Zeitraum also, in den oftmals noch der Operationsbeginn fällt, nur sehr bedingt auswertbar sind, weshalb die Untersucher auch meist die Frage nach dem Grund einer evtl. beobachteten Kreislaufwirkung unbeantwortet lassen.

Aufgrund dieser Ausführungen glauben wir behaupten zu dürfen, daß die von uns gefundenen unterschiedlichen Herz- und Kreislaufwirkungen von Pancuronium, Alloferin und d-Tubocurarin nicht auf den Versuchsbedingungen beruhen, sondern den verschiedenen Substanzen selbst zugeschrieben werden müssen.

Zunächst seien die Blutdruckveränderungen diskutiert:

d-Tubocurarin

Wie die statistische Auswertung ergibt, bestehen signifikante Unterschiede in der Blutdruckwirkung der drei Prüfsbstanzen, sowohl beim systolischen und diastolischen Blutdruck, als auch daraus resultierend beim Mittelwert des Blutdruckes, während bei der Blutdruck-Amplitude auffällige Unterschiede bestehen. Dabei zeigt d-Tubocurarin bei allen vier Größen den stärksten Abfall. Die Depression des systolischen Blutdruckes verläuft schneller und ist stärker ausgeprägt als die des diastolischen, so daß die Verschmälerung der Amplitude und das Absinken des Mitteldruckes in erster Linie vom Verhalten des systolischen Blutdruckes bestimmt wird. Die Einwirkung auf die Blutdruckgrößen ist je-

weils in der 6. Minute nach Injektion am ausgeprägtesten, d. h. also, hier finden wir die Maxima des Blutdruckabfalles. Charakteristisch ist fernerhin, daß der Blutdruckabfall in den ersten 2 bis 3 Minuten am steilsten verläuft, um dann in einer flacheren Kurve dem Maximalwert zuzustreben. Die nachfolgende Rückkehr auf das Ausgangsniveau verläuft wesentlich langsamer, so daß die Blutdruckgrößen in der Regel nach 20 min noch mehr als 10 % unter dem Ausgangswert liegen.

Dieses Verhalten von d-Tubocurarin kommt nicht überraschend, denn seit vielen Jahren wird in der Literatur über entsprechende Beobachtungen berichtet. Es wird auch immer wieder darauf hingewiesen, daß der Blutdruckabfall in Verbindung mit Halothan noch ausgeprägter erscheint als mit d-Tubocurarin allein. Allerdings ist man sich über die Ursache der Blutdrucksenkung bei Curare noch nicht einig. Als mögliche Gründe werden diskutiert (39):

- 1) Histaminfreisetzung
- 2) Blockierung der Erregungsübertragung an den Synapsen der Vasokonstriktoren
- 3) Hohe Dosierung der Substanz
- 4) Sehr schnelle Injektion
- 5) Kumulation nach wiederholten Injektionen
- 6) Kreislauf labilität
- 7) Hypertension
- 8) Ausschaltung des Muskeltonus

Im allgemeinen wird den ersten beiden Ursachen, der Histaminfreisetzung und der ganglienblockierenden Wirkung der größte Einfluß zugesprochen. Nach neueren Untersuchungen ist aber die Rolle des Histamins bei der Blutdrucksenkung zumindest zweifelhaft geworden. Die Dosis, die in der Regel zur Muskelrelaxation injiziert wird, ist viel kleiner als die Dosis, die eine Histaminausschüttung hervorruft. Außerdem

wirken die meisten Anaesthetika antagonistisch gegenüber einer Histaminfreisetzung. SEEGER, die die Degranulation von Rattenmastzellen als Ausdruck der Histaminfreisetzung durch verschiedene Muskelrelaxantien untersuchte (40), zitiert eine Arbeit von MORGENSTERN et al. (1965), die ergab, daß auch nach der Entleerung der Histamindepots mit Compound 48/80 der Blutdruckabfall nach d-Tubocurarin nicht ausbleibt.

Alloferin

Auch bei Alloferin finden wir einen deutlichen Blutdruckabfall, sowohl bei der Amplitude, beim systolischen und diastolischen Blutdruck, wie auch daraus folgend beim mittleren Blutdruck. Die Blutdrucksenkung ist aber in der Regel um 1/3 weniger ausgeprägt als bei d-Tubocurarin. Lediglich bei der Blutdruck-Amplitude ergeben sich keine klaren Vorteile gegenüber d-Tubocurarin. Dies ist folgendermaßen zu erklären:

Die Werte des diastolischen Blutdruckes bei Alloferin verhalten sich über die gesamte Versuchsdauer hinweg stabiler als die Werte des systolischen Druckes. Der systolische Druck fällt also stärker ab (83,93 % in der 5. min gegenüber 89,62 % in der 3. min beim diastolischen Druck) und er kehrt langsamer auf das Ausgangsniveau zurück. Beim Versuchsende liegt der systolische Druck bei 92,80 %, der diastolische bei 96,08 %. Daraus resultiert eine starke Vershmälerung der Blutdruck-Amplitude, die der von d-Tubocurarin, wo wir ähnliche Verhältnisse aufzeigen konnten, gleicht. Die statistische Auswertung liefert dementsprechend für die Amplitude auch keine signifikanten, sondern nur auffällige Unterschiede.

Das Ausmaß der von uns registrierten Blutdrucksenkung nach Injektion von Alloferin scheint im Widerspruch mit den Angaben in der Literatur zu stehen. So berichten SEEGER et al.

(41), AHNEFELD et al. (1), LUND und STOVNER (35), WASER und HARBECK (46), GRIMMEISEN (26), CHOTT (12), DROST et al. (21) und TONSA (45) als Ergebnis ihrer Untersuchungen, daß durch Alloferin keine Veränderungen am Blutdruck ausgelöst werden, während nur wenige Autoren wie HUNTER (30), KALFF (31) und DWYER et al. (22) zu dem Schluß gelangen, daß Alloferin durchaus in der Lage ist, Blutdruckveränderungen hervorzurufen.

Nun bedeutet die Schlußfolgerung der erstgenannten Autoren aber nicht, daß sie bei ihren Untersuchungen keinerlei Blutdruckschwankungen feststellen konnten. Nur erschienen sie ihnen im Endeffekt entweder als so geringfügig, daß sie sie nicht als Nebenwirkungen ansehen, oder aber sie können ihre Beobachtungen nicht von den schon früher erwähnten vielgestaltigen Einflüssen, die besonders im Anfangsstadium einer Narkose auftreten, mit Sicherheit abgrenzen. So erwähnen AHNEFELD et al. nur die wenigen Fälle, bei denen die Blutdrucksenkung mehr als 20 mm Hg betrug. In der Arbeit von WASER und HARBECK (46) findet sich eine Tabelle mit den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten der untersuchten Patienten. Daraus kann man entnehmen, daß 10 Minuten nach der Injektion 32 von 50 Patienten einen um mindestens 5 mm Hg erniedrigten systolischen Blutdruck aufweisen, während er bei 7 Patienten erhöht ist. Der diastolische Blutdruck ist zur gleichen Zeit bei 14 Patienten erniedrigt und bei 22 Patienten erhöht, jeweils um mindestens 5 mm Hg. Aus unseren Ergebnissen ist aber ersichtlich, daß die maximale Blutdrucksenkung nach Alloferin schon nach 3 bis 5 Minuten erreicht ist, während sich nach 10 Minuten die Werte schon wieder mehr oder weniger dem Ausgangsniveau angenähert haben. Bei einer Registrierung nach 5 Minuten dürfte also auch bei dieser Arbeit (WASER und HARBECK) der Blutdruckabfall noch ausgeprägter gewesen sein. Und

auch die anderen Autoren räumen ein, daß "geringfügige, nicht ins Gewicht fallende Depressionen von höchstens 10 - 15 mm Hg" (GRIMMEISEN), "geringe und daher unbedeutende Senkungen des Blutdruckes" (CHOTT) oder "flüchtige Blutdruckabfälle von 20 mm Hg und mehr" (TONSA) durchaus möglich sind. Außerdem erwähnt AHNEFELD auch noch, daß ein nur kurzdauernder Blutdruckabfall natürlich nur durch eine kurzfristige Registrierung deutlich erfaßt wird.

Wir glauben also annehmen zu dürfen, daß unsere Ergebnisse prinzipiell nicht von denen der anderen Untersucher abweichen. Wenn man den beobachteten Blutdruckabfall von im Durchschnitt ca. 15 % auch nicht überbewerten soll, so meinen wir aber trotzdem, daß man ihn erwähnen sollte.

Nicht vergessen darf man in diesem Zusammenhang auch die Abhängigkeit der Wirkung von der Dosis, worin sicherlich auch ein Teil der unterschiedlichen Ergebnisse begründet liegt. Wir haben bei unseren Versuchen als Dosierung 0,2 mg Alloferin/kg Körpergewicht verwendet, während AHNEFELD et al. bei Operationen an Thorax und Abdomen 0,15 mg/kg und bei Operationen an Extremitäten und den übrigen Körperregionen sogar nur 0,125 mg/kg für ausreichend erachten. Dem entspricht auch, daß Untersucher, die höhere Dosen verwendeten, wie z. B. HUNTER (0,3 mg/kg), KALFF (0,33 mg/kg) und DWYKER et al. (0,15 - 0,3 mg/kg) noch stärkere Blutdruckdepressionen beobachten konnten, die teilweise denen nach Injektion von d-Tubocurarin entsprachen. Man diskutiert in diesem Zusammenhang eine ganglienblockierende Wirkung von Alloferin. Nach WASER und HARBECK beträgt aber für Alloferin das Verhältnis von neuromuskulär blockierender zu ganglienblockierender Dosis 1:50, d. h. man müßte 50-fach überdosieren, um eine ganglioplegische Wirkung auszulösen. KALFF (31) glaubte deshalb zunächst, daß eine relativ große Alloferindosis von 0,33 mg/kg eine gewisse, wenn auch

unterschwellige ganglienblockierende Wirkung besitzt, die durch die gleichzeitig vorhandene hohe Halothankonzentration von 2 - 2,5 Vol % potenziert würde und somit zum Tragen käme. Nach weiteren Untersuchungen in dieser Richtung kommt der Autor aber zu dem Schluß, daß keine Potenzierung der ganglioplegischen Wirkungen von Halothan und Alloferin vorzuliegen scheint, so daß Alloferin in diesen hohen Dosen allein in der Lage wäre, den beobachteten Blutdruckabfall auszulösen. KALFF hält deswegen eine Reduzierung der Einzeldosis von Alloferin auf 10 bis maximal 15 mg (= ca. 0,2 mg/kg) für erforderlich.

Pancuronium

Die statistische Auswertung ergibt für Pancuronium eine bemerkenswerte Stabilität der Blutdruckgrößen. Beim diastolischen Blutdruck treten Schwankungen von weniger als 1,2 % auf. Da der systolische Druck in den ersten drei Minuten einen leichten Abfall von ca. 2,5 % zeigt, ergeben sich bei der Amplitude gewisse Schwankungen in den Anfangsminuten, die aber verglichen mit Alloferin und d-Tubocurarin als wirklich geringfügig bezeichnet werden müssen. Dieses günstige Verhalten gegenüber dem Blutdruck wird auch von vielen anderen Untersuchern bestätigt (6,7,8,9,10,13,15, 16,18,20,37,42). Besonders in jüngster Zeit werden aber auch davon abweichende Befunde beschrieben. So berichten DIETZEL et al. (17) über einen leichten, aber nicht signifikanten Blutdruckanstieg, während LÜBKE und BIHLER (34), LOH (33), sowie KEHLMAN und KENNEDY (32) sogar eine signifikante Blutdruckerhöhung feststellen konnten. Dagegen findet sich aber kein Autor, der bei seinen Untersuchungen über Pancuronium eine Blutdrucksenkung beobachten konnte. Es wird sogar berichtet, daß Pancuronium in der Lage ist, den blutdrucksenkenden Einfluß von Halothan während der Narkose aufzuheben oder aber zumindest abzuschwächen (6,13, 15,42). DIETZEL et al., die ihre Messungen bei kardiochirurgischen Eingriffen vornahmen, sehen die leichte Tendenz

zur Blutdrucksteigerung gerade bei solchen Operationen nicht als Nachteil an. Das Herzzeitvolumen der Patienten ist durch die pathologischen Veränderungen am Herzen oftmals vermindert und ein Abfall des Koronarperfusionsdruckes könnte zu einer weiteren Reduzierung führen, was schließlich in einen gefährlichen Circulus vitiosus einmünden könnte (17). Ein durch das Relaxans induzierter Blutdruckabfall macht sich also gerade bei solchen Operationen viel nachteiliger bemerkbar als ein geringfügiger Anstieg.

Als mögliche Ursache für den Blutdruckanstieg werden diskutiert:

- 1) eine selektiv vagolytische Wirkung am Herzen (BONTA)
- 2) eine Stimulierung sympathischer Ganglien (LOH)
- 3) eine positiv inotrope Wirkung auf das Myokard (LOH), allerdings konnten BONTA, GOORISSEN und DERKX eine solche Wirkung bei einem isolierten Katzenherzpräparat nicht aufzeigen.

LOH kann schließlich auch, zumindest bei seinen Patienten, die alle digitalisiert waren, eine Beeinflussung der Pancuroniumwirkung durch das entsprechende Digitalispräparat nicht ausschließen. Sicherlich darf man bei den verschiedenen Versuchsergebnissen auch nicht die unterschiedliche Dosierung außer Acht lassen. Während bei unseren Versuchen 0,05 mg/kg zur vollständigen Relaxierung ausreichten, arbeiteten DIETZEL et al. mit 0,088 mg/kg, während LÜBKE und BIHLER sogar bis zu 0,15 mg/kg dosierten. Die letztgenannten Autoren konnten auch, zumindest für einen Teil ihrer Versuche, eine signifikante Abhängigkeit der Wirkung von der Dosis aufzeigen.

Einfluß auf Pulsfrequenz und EKG

Die Einwirkung der drei Relaxantien auf die Pulsfrequenz wird durch signifikante Unterschiede charakterisiert.

Während die Pulsrate nach d-Tubocurarin mehr oder weniger stabil bleibt, klettert sie bei Pancuronium bis auf 114,4 % und bei Alloferin sogar auf 125,2 % an. Ab der 7. Minute weisen alle 3 Kurven fallende Tendenz auf, wodurch bei d-Tubocurarin die Pulsfrequenz leicht unter den Ausgangswert sinkt. Für Pancuronium berichten inzwischen schon verschiedene Autoren über einen Anstieg der Pulsfrequenz (17,18,32, 33,34), der jedoch nicht in allen Fällen signifikant erschien. LÜBKE und BIHLER finden das Maximum des Anstiegs in der 6. Minute nach Injektion, was unseren Ergebnissen recht nahe kommt (Höchstwert in der 5. Minute). Aus ihren Untersuchungen wird auch wieder die Abhängigkeit der Pulserhöhung von der Dosis sichtbar. Da sie bei ihren Versuchen Fetanyl verwandten, prüften sie, ob Pancuronium nur die bradycardisierende Wirkung des Fetanyls aufhebt oder eine darüber hinausgehende Frequenzsteigerung verursacht. Ihr Ergebnis zeigt, daß Pancuronium eine signifikante Herzfrequenzsteigerung über das Niveau des Ruhepulses (= Pulsrate vor Fetanyleinwirkung) bewirkt. Bei Alloferin wird meistens nur von den Autoren über einen Pulsanstieg berichtet, die auch eine Blutdrucksenkung beobachten konnten (12,22,31,35, 43,45). Die Frequenzerhöhung wird überwiegend als leicht bis unbedeutend beschrieben, jedoch werden selten konkrete Zahlenangaben gemacht. Ein genauer Vergleich unserer Ergebnisse mit denen der anderen Untersucher ist daher nur schwer möglich. Wenn es zutrifft, daß Pancuronium über eine Steigerung der Herzfrequenz und des Herzschlagvolumens (KELMAN und KENNEDY) einen möglichen Blutdruckabfall kompensiert, dann könnte das Fehlen einer Frequenzzunahme bei d-Tubocurarin ein Grund für die starke Blutdruckdepression darstellen. Dem steht allerdings das Verhalten von Alloferin gegenüber: wir sehen einen Blutdruckabfall, obwohl die Frequenzsteigerung stärker ausgeprägt ist als bei Pancuronium.

Das Elektrokardiogramm zeigt keinerlei Beeinflussung der Erregungsbildung, -ausbreitung oder -rückbildung. Das ist bei den verwendeten therapeutischen Dosen auch nicht zu erwarten. Selbst bei größeren Dosen von d-Tubocurarin oder der Verwendung bei Herzkranken ist keine Beeinflussung der Herzaktionen beobachtet worden (11 zit. n. 39). DROH und HORST (19) fanden in Versuchen am Herz-Lungen-Präparat und am isolierten spontan schlagenden Vorhof des Meerschweinchens eine negativ chronotrope und positiv inotrope Wirkung des Alloferins. Sie benutzten dabei aber eine extrem hohe Dosierung. Beim Menschen hat Alloferin in klinischer Dosierung keinerlei Herzrhythmusstörungen zur Folge. Erst bei einer 50fachen Überdosierung werden kardiale Alterationen erwartet (1,46). Dieses Verhältnis (1:50) von muskelerschlaffender zu ganglioplegischer Wirkung ist damit bei Alloferin wesentlich besser als bei d-Tubocurarin (1:11). Abgesehen von der Frequenzsteigerung wird auch bei Pancuronium übereinstimmend das Fehlen einer schädlichen Herzbeeinflussung hervorgehoben.

Schlußfolgerung

Als Ergebnis dieser Untersuchung kann man zusammenfassend feststellen, daß Pancuronium gegenüber Alloferin und d-Tubocurarin die geringsten Auswirkungen auf das Herz und das Kreislaufsystem besitzt. Besonders das Fehlen einer Blutdruckdepression ist bei kardiochirurgischen Eingriffen oder Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, wie schon erwähnt, von großem Vorteil. Die leichte Frequenzsteigerung ist normalerweise klinisch unbedeutend. Die Frequenzzunahme war bei unseren Versuchen jedoch bedeutend geringer als die durch Alloferin ausgelöste.

Selbstverständlich ist es bei einem kleinen Patientengut nur bedingt möglich, Aussagen zu treffen, da atypische Reak-

tionen einzelner Patienten das Gesamtergebnis unverhältnismäßig stark beeinflussen können. Einzelne, von den Angaben in der Literatur abweichende Ergebnisse unserer Arbeit mögen darin begründet liegen. Andererseits ist aber bei einer kleinen Versuchsserie die Ausschaltung von störenden Einflüssen und die genaue fortlaufende Kontrolle der Versuchsgrößen weit eher möglich als bei dem üblichen Routinebetrieb des klinischen Alltags. So werden zumindest Tendenzen aufgezeigt, die dann an dem umfangreichen Patientengut der klinischen Praxis überprüft werden können.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

An insgesamt 29 Patienten, die sich während langdauernden kieferchirurgischen und gesichtsplastischen Operationen im "steady state" der N_2O-O_2 -Halothannarkose befanden, wurde die Herz- und Kreislaufwirkung von Pancuroniumbromid im Vergleich zu Diallyl-nor-toxiferin (Alloferin) und d-Tubocurarinchlorid untersucht.

Es ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede im Blutdruck- und Pulsfrequenzverhalten nach Gabe der verschiedenen Muskelrelaxantien: während der Blutdruck nach Gabe von Pancuronium keine nennenswerten Veränderungen erfährt, zeigt sich nach Injektion von Alloferin oder d-Tubocurarin eine deutliche Depression. Die Blutdrucksenkung ist bei d-Tubocurarin noch stärker ausgeprägt als bei Alloferin.

Pancuronium bewirkt eine Pulsfrequenzzunahme von 14,4 %, die aber wesentlich geringer ist als die bei Alloferin gemessene von 25,2 %, während d-Tubocurarin die Frequenz nicht beeinflusst.

Eine Auswirkung auf die Erregungsbildung, Erregungsausbreitung oder -rückbildung am Herzen konnte bei keinem der drei Relaxantien festgestellt werden.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahnefeld F.W., Frey R. u. Halmagyi M.: Experimentelle und klinische Untersuchungen über Alloferin, ein Relaxans vom depolarisationshemmenden Typ
Anaesthesist 15, 201 (1966)
2. Alaudin M., Caddy B., Lewis I.J., Martin-Smith M., Sargue M.I.: Non depolarising neuromuscular blockade by 3a-16a-5a-androstanes
J. Pharm. Pharmacol. 17, 55 (1965)
3. Andersen S.O.: The pH-log pCO₂ blood acid-base nomogram revised
Scand. J. clin. Lab. Invest. 14, 598 (1962)
4. Andersen S.O., Engel K.: A new acid-base nomogram. An improved method for the calculation of the relevant blood acid-base data
Scand. J. clin. Lab. Invest. 12, 177 (1960)
5. Andersen S.O., Engel K., Jorgensen K., Astrup P.: A micro method for the determination of pH, carbon dioxide tension, Base Excess and Standard Bicarbonate in capillary blood
Scand. J. clin. Lab. Invest. 12, 172 (1960)
6. Baird W.L.M. and Reid A.M.: The neuromuscular blocking properties of a new steroid compound, Pancuronium brom. Brit. J. Anaesth. 39, 775 (1967)
7. Bonta I.L., Buckett W.R., Lewis J.J., Vargaftig B.B.: 2b-16b-dipiperidino-5a-androstane-3a, 17b-diol diacetate dimethobromide, a potent neuromuscular blocking steroid
Proc. 2nd Intern. Congr. on Hormonal Steroids
Amsterdam, 1966

8. Bonta I.L., Goorissen E.M. and Derkx F.H.: Pharmacological interaction between pancuronium bromide and anaesthetics
European J. Pharmacol. 4, 83 (1968)
9. Buckett W.R., Bonta I.L.: Pharmacological studies with NA 97
Fed. Proc. 25, 718 (1966)
10. Buckett W.R., Marjoribanks C.E.B., Marwick F.A. and Morton M.B.: The pharmacology of pancuronium bromid (Org. NA 97), a new potent steroidal neuromuscular blocking agent
Brit. J. Pharmac. Chemother. 32, 671 (1968)
11. Brotmann M. and Cullen S.C.: Anaesthesiology
Philadelphia, 1954
12. Chott F.: Zwei Jahre ausschließliche Verwendung von Diallyl-nor-toxiferin als Relaxans in der klinischen Narkosepraxis
Anaesthesist 15, 81 (1966)
13. Crul J.F.: Studies on new steroid relaxants
Proc. Fourth World Congr. of Anaesthesiologists, London
Excerpta med. (Amst.) 168, 135 (1968)
14. Curare-Symposium der schweiz. Akademie der Medizin.
Wissenschaft - 24./25. Juni 1966 in Zürich
Schwabe & Co. Verlag Basel/Stuttgart
15. Dick W. und Droh R.: Pancuronium bromid, Klinische Erfahrungen mit einem neuen steroidartigen Muskelrelaxans
Anaesthesist 19, 173 (1970)

16. Dick W., Droh R., Frey R., Hadjidimos M., Halmagyi M., Heymer G., Oettel P.: Experiment. und klinische Untersuchungen mit dem Muskelrelaxans Pancuronium bromid
Anaesthesist 19, 248 (1970)
17. Dietzel W., Wiedemann K., Korpassy A.: Pancuronium Br. als Muskelrelaxans bei kardiochirurgischen Eingriffen
Z. prakt. Anaesth. 6, 153 (1971)
18. McDowell S.A., Clarke R.S.J.: A clinical comparison of pancuronium with d-tubocurarine
Anaesthesia 24, 581 (1969)
19. Droh R. und Horst J.: Untersuchungen des Diallyl-nor-toxiferin am Herz-Lungenpräparat und am spontan schlagenden isolierten Vorhof des Meerschweinchens
Anaesthesist 14, 275 (1965)
20. Droh R., Dick W., Horst J. und Schoewe E.: Überblick über die Herz-Kreislaufreaktionen der gebräuchlichsten Muskelrelaxantien
Anaesthesist 19, 168 (1970)
21. Drost R., Böhmert F. und Henschel W.F.: Klinische Beobachtungen mit Diallyl-nor-toxiferin
Anaesthesist 15, 79 (1966)
22. Dwyer B.E., Gunner B.W. and Walker W.D.: Diallyl-nor-toxiferine, a clinical appraisal
Surv. Anesth. 12, 239 (1968)
23. Foldes F.F.: Gegenwärtige Auffassung über den Wirkungsmechanismus der neuromuskulären Blocker
Acta Anaesth. Scand. Proceedings III, 207 (1966)

24. Frey R.: Vergleichende Untersuchungen der muskeler-schlaffenden Mittel
Habil.Schrift
Ersch. in: Ergebn. Chir. Orthop. 38, 286 (1953)
25. Frey R.: Die Muskelrelaxantien
(In: Frey R., Hügin W. u. Mayrhofer O.: Lehrbuch der Anaesthesiologie)
Heidelberg 1955
26. Grimmeisen H.: Diallyl-nor-toxiferin, Erfahrungen mit einem neuartigen Muskelrelaxans
Anaesthesist 13, 85 (1964)
27. Gross E.G. and Cullen S.C.: The action of curare on the smooth muscle of the small intestine and on the blood pressure
Anesthesiology 6, 231 (1945)
28. Guyton A.C. and Reeder R.C.: Quantitative studies on autonomic actions of curare
J. Pharmacol. Exp. Ther. 98, 188 (1950)
29. Hügin W.: Die Bedeutung der Muskelrelaxantien für die Chirurgie und die Stellung des neuen Relaxans "Alloferin" Roche
In: Alloferin-Broschüre, Hoffmann-La-Roche, S. 7,
Basel 1964
30. Hunter A.R.: Diallyl-nor-toxiferin
Brit. J. Anaesth. 36, 466 (1964)
31. Kalff G.: Klinische Erfahrungen mit Diallyl-nor-toxi-ferin bei Halothannarkose und Neuroleptanalgesie
Anaesthesist 14, 325 (1965)

32. Kelman G.R. and Kennedy B.R.: Cardiovascular effects of Pancuronium in man
Brit. J. Anaesth. 43, 335 (1971)
33. Loh L.: The cardiovascular effects of pancuronium br.
Anaesthesia 25, 356 (1971)
34. Lübke P. und Bihler K.: Puls- und Blutdruckveränderungen nach Pancuronium bromid
Z. prakt. Anaesth. 6, 169 (1971)
35. Lund I. and Stovner J.: Experimental and clinical experiences with a new muscle relaxant Ro 4-3816, Diallyl-nor-toxiferine
Acta anaesth. Scand. 6, 85 (1962)
36. Mayrhofer O., Reines I., Schuster H.: Zur Frage der Antagonisierbarkeit des langwirkenden, depolarisierenden Muskelrelaxans Imbretil
Anaesthesist 4, 174 (1955)
37. Meyer-Burgdorff Chr., Gerbig W.R.: Erfahrungen mit dem neuen Muskelrelaxans Pavulon
Anaesthesist 19, 250 (1970)
38. Morrisson D.F.: Multivariate Statistical Methods
New York (1967)
39. Schoewe E.: Herz- und Kreislaufwirkungen der gebräuchlichsten Muskelrelaxantien
Diss. Mainz 1969
40. Seeger R.: Degranulation von Rattenmastzellen als Ausdruck der Histaminfreisetzung durch verschiedene Muskelrelaxantien
Z. prakt. Anaesth. 5, 116 (1970)

41. Seeger R., Ahnefeld F. und Hauenschild E.: Erfahrungen mit dem neuen synthetischen Muskelrelaxans Ro 4-3816, einem Derivat des Calebassenalkaloids Toxiferin Anaesthesist 11, 37 (1962)
42. Sellick B.A.: Pancuronium bromide, clinical experience of a new muscle relaxant Excerpta Med. Int. Congr. Ser. 168, 125 (1968)
43. Tammisto T. and Welling I.: The effect of alcuronium and tubocurarin on blood pressure and heart rate: a clinical comparison Brit. J. Anaesth. 41, 317 (1969)
44. Thews G.: Ein Nomogramm für die O₂-Abhängigkeit des Säure-Basen-Status im menschlichen Blut Pflügers Arch. ges. Physiol. 296, 212 (1967)
45. Tonsa A.: Beitrag zur Muskelentspannung mit Diallylnor-toxiferin Anaesthesist 14, 325 (1965)
46. Waser P.G. und Harbeck P.: Pharmakologie und klinische Anwendung des kurzdauernden Muskelrelaxans Diallylnor-toxiferin Anaesthesist 11, 33 (1962)
47. Zaimis E.J.: Nature (London) 170, 617 (1952)
48. Zaimis E.J.: J. of Physiol. 122, 238 (1953)

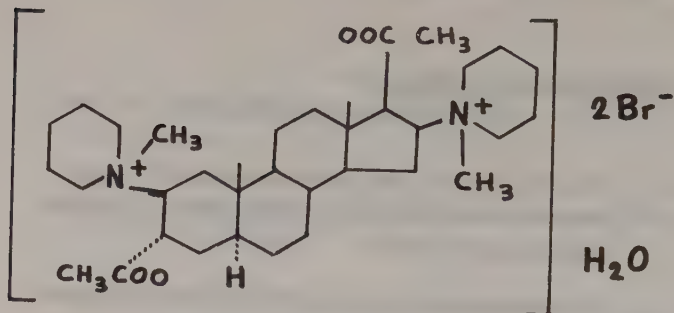
IX. a) VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

- Abb. 1 : Die chemischen Strukturen der geprüften Substanzen
- Abb. 2 : Übersicht über den Säure-Basen-Haushalt der Versuchspersonen
- Abb. 3 : Übersicht über den Elektrolyt-Haushalt der Versuchspersonen
- Abb. 4 : Mittelwerte des systolischen Blutdruckes in Prozent des Ausgangswertes
- Abb. 5 : Mittelwerte des diastolischen Blutdruckes in Prozent des Ausgangswertes
- Abb. 6 : Mittelwerte der Blutdruck-Amplitude in Prozent des Ausgangswertes
- Abb. 7 : Mittelwerte des mittleren Blutdruckes in Prozent des Ausgangswertes
- Abb. 8 : Mittelwerte der Pulsfrequenz in Prozent des Ausgangswertes

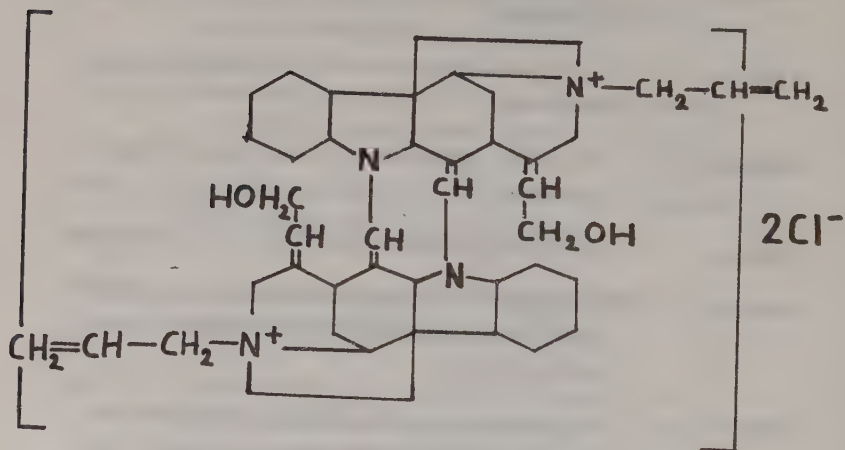
IX. b) VERZEICHNIS DER TABELLEN

- Tabelle 1 : Übersicht über die Versuchspersonen, deren Säure-Basen- und Elektrolythaushalt und die Narkosebedingungen
- Tabelle 2 : Varianzanalysentabelle für den systolischen Blutdruck
- Tabelle 3 : Varianzanalysentabelle für den diastolischen Blutdruck
- Tabelle 4 : Varianzanalysentabelle für die Blutdruck-Amplitude
- Tabelle 5 : Varianzanalysentabelle für den mittleren Blutdruck
- Tabelle 6 : Varianzanalysentabelle für die Pulsfrequenz
- Tabelle 7 : Mittelwerte und Standardabweichungen des systolischen Blutdruckes in Prozent des Ausgangswertes
- Tabelle 8 : Mittelwerte und Standardabweichungen des diastolischen Blutdruckes in Prozent des Ausgangswertes
- Tabelle 9 : Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutdruck-Amplitude in Prozent des Ausgangswertes
- Tabelle 10 : Mittelwerte und Standardabweichungen des mittleren Blutdruckes in Prozent des Ausgangswertes
- Tabelle 11 : Mittelwerte und Standardabweichungen der Pulsfrequenz in Prozent des Ausgangswertes

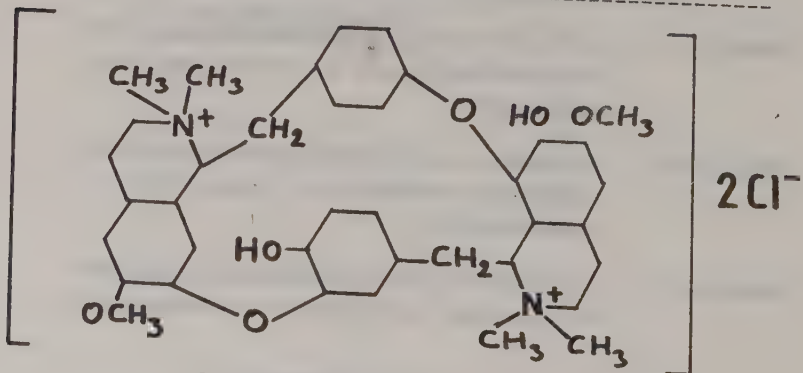
Abb. 1: Chemische Struktur der geprüften Substanzen



Pancuroniumbromid



Diallyl-nor-toxiferin-dichlorid



d-Tubocurarinchlorid

Tabelle : 1

Übersichtstabelle über die Versuchspersonen, deren Säure-Basen- und Elektrolythaushalt und die Narkosebedingungen

Versuchs- personen	Pancuronium bromid (n = 11)	Alloferin (n = 9)	d-Tubo curarin (n = 9)
Alter (Jahre)	36,63 [±] 5,27	35,00 [±] 4,76	38,88 [±] 4,47
Gewicht (kg)	69,5 [±] 4,2	79,3 [±] 4,3	64,3 [±] 4,7
Größe (cm)	170,7 [±] 2,8	174,7 [±] 2,2	164,6 [±] 2,3
Säure-Basen-Haushalt und Elektrolythaush.			
p _H (I.Messung)	7,42 [±] 0,05	7,37 [±] 0,08	7,41 [±] 0,00
p _H (II.Messung)	7,42 [±] 0,05	7,39 [±] 0,06	7,41 [±] 0,08
pCO ₂ I.	37,66 [±] 0,76	41,80 [±] 1,48	36,66 [±] 3,08
pCO ₂ II.	33,11 [±] 1,25	40,36 [±] 1,82	35,00 [±] 1,72
Base Excess I.	+1,40 [±] 0,77	-0,35 [±] 0,49	-1,05 [±] 0,58
Base Excess II.	-1,08 [±] 0,52	-0,21 [±] 1,36	-1,37 [±] 0,65
Puffer Base I.	49,55 [±] 1,16	49,45 [±] 0,94	47,68 [±] 0,88
Puffer Base II.	46,19 [±] 0,70	49,42 [±] 0,96	45,17 [±] 1,25
Stand. Bicarb. I	24,78 [±] 0,70	23,38 [±] 0,40	23,05 [±] 0,45
Stand. Bicarb. II	23,15 [±] 0,53	23,73 [±] 0,35	22,66 [±] 0,54
pO ₂ I	68	71	72
pO ₂ II	80	81	80
Na ⁺ (mval) I	136,52 [±] 0,69	138,55 [±] 1,05	135,44 [±] 0,81
Na ⁺ II	137,13 [±] 1,14	137,00 [±] 1,15	132,66 [±] 1,20
K ⁺ I	4,37 [±] 0,19	4,53 [±] 0,15	4,36 [±] 0,20
K ⁺ II	4,30 [±] 0,15	4,61 [±] 0,13	4,03 [±] 0,11
Ca ⁺⁺ I	4,42 [±] 0,09	4,55 [±] 0,16	4,53 [±] 0,21
Ca ⁺⁺ II	4,48 [±] 0,06	4,43 [±] 0,13	4,17 [±] 0,22
Cl ⁻ I	110,63 [±] 1,12	112,33 [±] 0,65	110,55 [±] 1,06
Cl ⁻ II	112,18 [±] 1,12	113,11 [±] 0,88	111,11 [±] 0,83

Tabelle : 1 (Fortsetzung)

Narkose- bedingungen	Pancuronium bromid (n = 11)	Alloferin (n = 9)	d-Tubo- curarin (n = 9)
Atropin (mg)	0,59 $\pm$ 0,06	0,56 $\pm$ 0,03	0,56 $\pm$ 0,05
Propanidid (mg)	515,0 $\pm$ 15,2	518,7 $\pm$ 35,6	500,0 $\pm$ 0,00
Succ.cholin (mg)	117,2 $\pm$ 9,1	121,1 $\pm$ 18,4	101,1 $\pm$ 1,11
Atemfrequenz/min	12,63 $\pm$ 0,43	13,41 $\pm$ 0,65	12,61 $\pm$ 0,71
Atemhubvol. (ml)	478,1 $\pm$ 24,0	526,6 $\pm$ 22,3	478,7 $\pm$ 37,1
Atemminuten- volumen (ml)	6109,1 $\pm$ 430,3	7061,1 $\pm$ 471,1	6077,7 $\pm$ 481,2
Beatmungs- druck (mm H ₂ O)	+17,0 $\pm$ 1,0	+16,3 $\pm$ 0,6	+14,8 $\pm$ 2,1
Zeit bis Kreis- lauf stabil (min)	99,00 $\pm$ 17,58	82,00 $\pm$ 17,21	90,00 $\pm$ 11,05
Halothankonzen- tration (Vol%)	0,92 $\pm$ 0,09	1,11 $\pm$ 0,07	0,97 $\pm$ 0,03
Injektionsge- schwindigkeit (sec)	9,36 $\pm$ 1,29	15,66 $\pm$ 2,96	10,22 $\pm$ 3,10
Ausgangstemp. (°C)	35,86 $\pm$ 0,14	36,16 $\pm$ 0,22	36,16 $\pm$ 0,21
Endtemperatur	35,85 $\pm$ 0,15	36,12 $\pm$ 0,19	36,10 $\pm$ 0,14

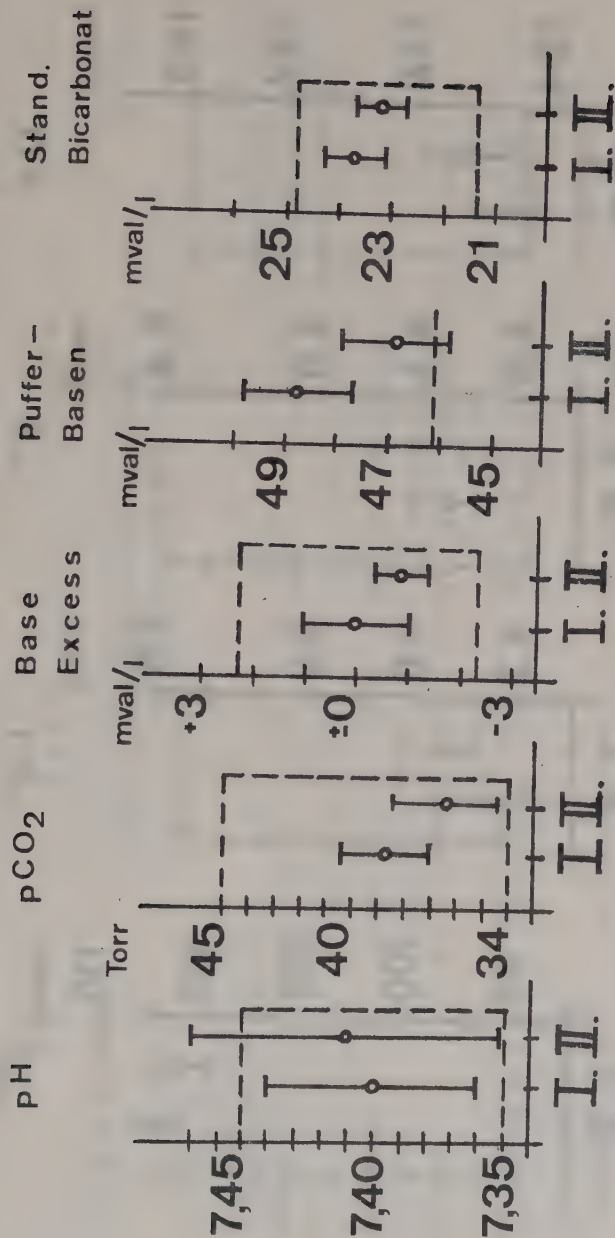


Abb. 2: Die Mittelwerte und Standardabweichungen des pH, pCO₂, Base Excess, Puffer Base und Standard Bicarbonat aller Versuchspersonen vor Narkosebeginn (I) und unmittelbar vor Injektion der Relaxantien (II). Der Normbereich (- - -) ist mit eingezeichnet.

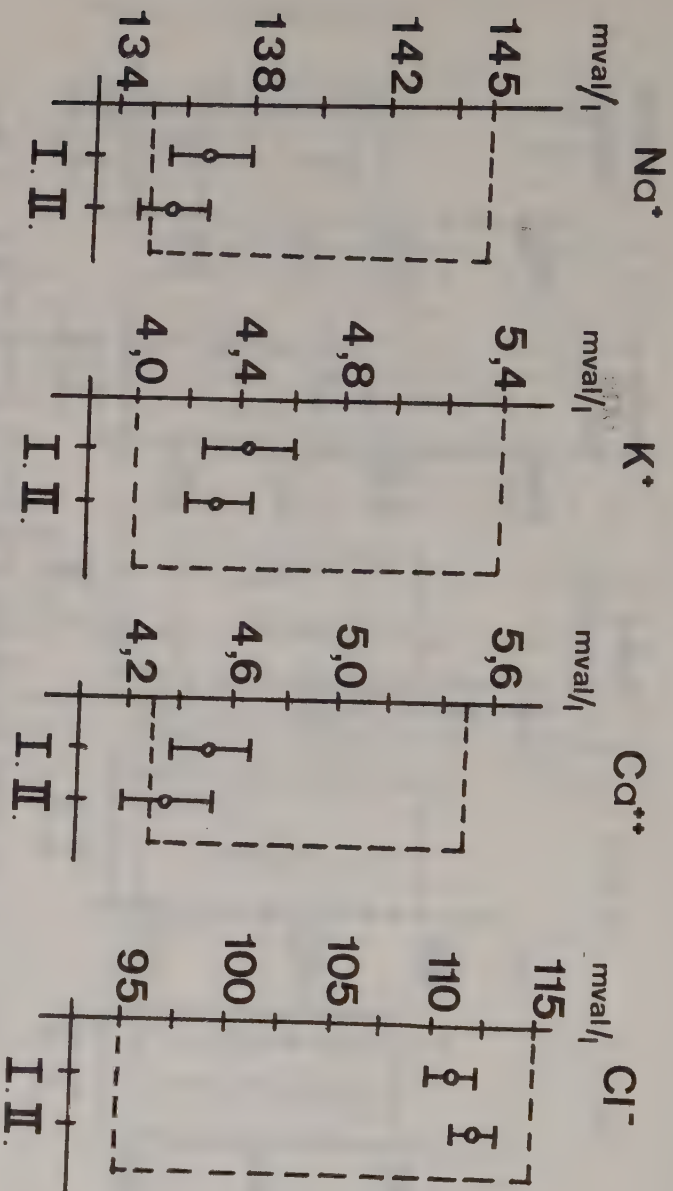


Abb. 3: Die Mittelwerte und Standardabweichungen von Na^+ , K^+ , Ca^{++} und Cl^- aller Versuchspersonen vor Narkosebeginn (I) und unmittelbar vor Injektion der Relaxantien (II). Der Normbereich (---) ist mit eingezeichnet.

T A B E L L E : 2

Varianzanalyse : Systolischer Blutdruck

1	2	3	4	5	6
Faktoren und Wechselwirkungen	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Beurteilung † auffällig ($p=0,05$) †† signif. ($p=0,01$)
Medikament	35 338, 4388	2	17 669, 2194	9,9386	††
Patient	46 223, 4888	26	1 777, 8264	97,2856	††
Messzeitpunkt	3 423, 6190	19	180, 1905	9,8603	††
Medikament / Messzeitpunkt	1 673, 3098	38	44, 0344	2,4096	----
Rest	9 027, 5212	494	18, 2743	----	

T A B E L L E : 3

Varianzanalyse : Diastolischer Blutdruck

1	2	3	4	5	6
Faktoren und Wechselwirkungen	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Beurteilung
Medikament	10 276, 6995	2	5 138, 3497	6,8398	♦♦
Patient	19 532, 1384	26	751, 2360	72,6203	♦♦
Messzeitpunkt	465, 1638	19	24, 4823	2,3666	----
Medikament / Messzeitpunkt	472, 5600	38	12, 4357	1,2021	----
Rest	5 110, 3262	494	10, 3447	----	

Beurteilung

♦ auffällig ($p=0,05$)♦♦ signif. ($p=0,01$)

T A B E L L E : 4

Varianzanalyse : Blutdruck-Amplitude

1 Faktoren und Wechselwirkungen	2 SAQ	3 FG	4 MAQ	5 F-Wert	6 Beurteilung ♦ auffällig ($p=0,05$) ♦♦ signif. ($p=0,01$)
Medikament	9 236, 1951	2	4 618, 0975	5,2145	♦
Patient	23 025, 8566	26	885, 6098	97,1755	♦♦
Messzeitpunkt	1 482, 5931	19	78, 0312	8,5621	♦♦
Medikament / Messzeitpunkt	974, 6241	38	25, 6480	2,8142	----
Rest	4 502, 0828	494	9, 1135	----	

T A B E L L E : 5

Varianzanalyse : Mittlerer Blutdruck

1	2	3	4	5	6
Faktoren und Wechselwirkungen	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Beurteilung + auffällig ($p=0,05$) ++ signif. ($p=0,01$)
Medikament	21 639, 6786	2	10 819, 8393	10,1641	++
Patient	27 677, 3111	26	1 064, 5119	91,7081	++
Messzeitpunkt	1 771, 6828	19	93,2465	8,0332	++
Medikament / Messzeitpunkt	911, 0536	38	23,9750	2,0654	---
Rest	5 734, 1636	494	11,6076	---	---

TABELLE: 6

Varianzanalyse : Pulsfrequenz

1	2	3	4	5	6
Faktoren und Wechselwirkungen	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Beurteilung
Medikament	23 799, 4403	2	11 899, 7201	18,6734	♦♦
Patient	16 568, 6252	26	637, 2548	127,5810	♦♦
Messzeitpunkt	1 521, 1224	19	80, 0591	16,0281	♦♦
Medikament / Messzeitpunkt	452, 2114	38	11, 9003	2,3824	---
Rest	2 467, 5162	494	4, 9949	---	---

♦ auffällig ($p=0,05$)
 ♦♦ signif. ($p=0,01$)

Tabelle : 7

Mittelwerte und Standardabweichungen des systolischen Blutdruckes für Pancuronium bromid, Alloferin, d-Tubocurarin in Prozent des Ausgangswertes (= 100 %)

Minuten nach Injektion	Pancuronium bromid (n = 11)	Alloferin (n = 9)	d-Tubo- curarin (n = 9)
1	99,97 $\pm$ 1,38	92,02 $\pm$ 2,04	87,81 $\pm$ 3,07
2	98,42 $\pm$ 1,25	89,10 $\pm$ 2,45	83,41 $\pm$ 3,90
3	97,63 $\pm$ 1,40	86,11 $\pm$ 2,93	80,83 $\pm$ 4,01
4	98,85 $\pm$ 1,48	85,35 $\pm$ 3,32	79,13 $\pm$ 4,07
5	99,31 $\pm$ 1,23	83,93 $\pm$ 3,65	78,50 $\pm$ 4,53
6	99,25 $\pm$ 1,37	85,24 $\pm$ 3,43	77,45 $\pm$ 5,08
7	99,61 $\pm$ 1,45	85,36 $\pm$ 3,47	79,93 $\pm$ 4,82
8	99,61 $\pm$ 1,45	86,08 $\pm$ 3,65	80,76 $\pm$ 4,94
9	100,00 $\pm$ 1,24	88,21 $\pm$ 3,35	80,94 $\pm$ 4,78
10	99,05 $\pm$ 1,14	88,96 $\pm$ 3,38	82,22 $\pm$ 4,58
11	99,96 $\pm$ 1,35	89,76 $\pm$ 3,16	83,08 $\pm$ 4,44
12	100,93 $\pm$ 1,01	89,84 $\pm$ 3,08	83,17 $\pm$ 3,98
13	100,35 $\pm$ 0,72	90,16 $\pm$ 3,03	86,53 $\pm$ 4,03
14	99,96 $\pm$ 0,59	90,27 $\pm$ 3,03	87,02 $\pm$ 3,89
15	100,44 $\pm$ 0,77	91,35 $\pm$ 2,59	88,41 $\pm$ 3,53
16	100,26 $\pm$ 0,67	90,43 $\pm$ 2,51	88,16 $\pm$ 3,38
17	100,26 $\pm$ 0,67	92,18 $\pm$ 2,16	88,40 $\pm$ 3,14
18	100,26 $\pm$ 0,67	92,45 $\pm$ 1,80	88,72 $\pm$ 3,05
19	100,26 $\pm$ 0,67	92,10 $\pm$ 1,91	89,38 $\pm$ 3,13
20	100,71 $\pm$ 0,82	92,80 $\pm$ 1,98	89,55 $\pm$ 2,99

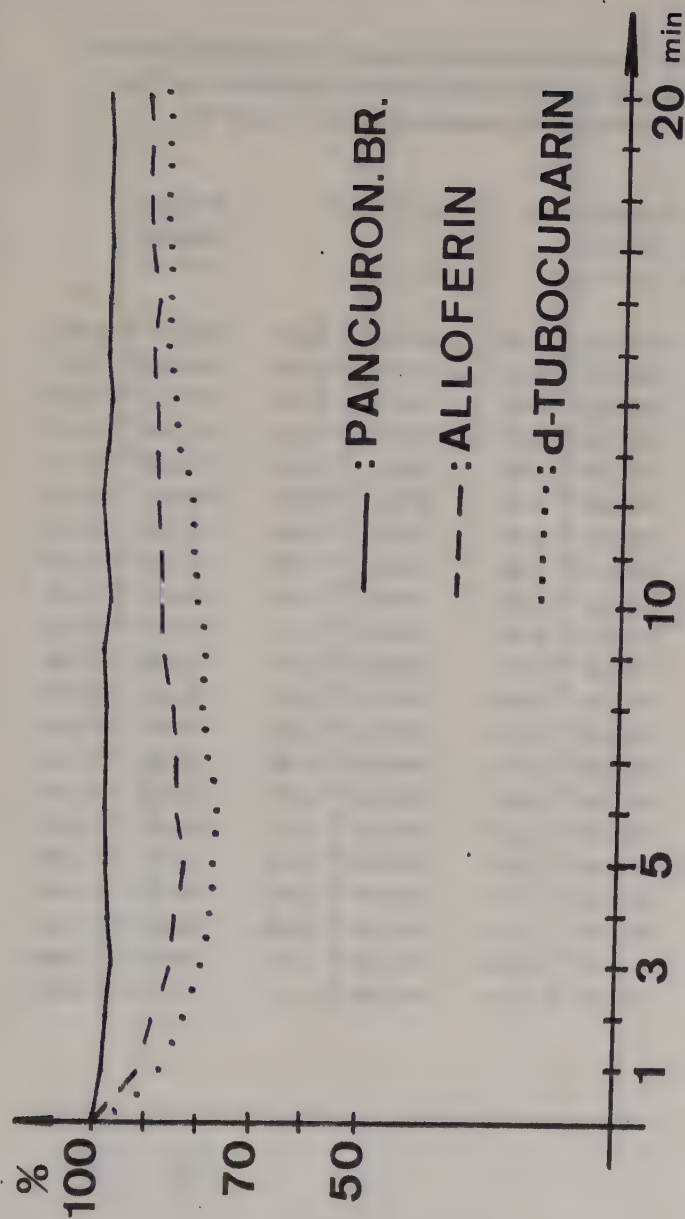


Abb. 4: Die Mittelwerte des systolischen Blutdruckes nach
Injektion der Relaxantien in Prozent des Ausgangswertes

Tabelle : 8

Mittelwerte und Standardabweichungen des diastolischen Blutdruckes von Pancuronium bromid, Alloferin, d-Tubocurarin in Prozent des Ausgangswertes (= 100 %)

Minuten nach Injektion	Pancuronium bromid (n = 11)	Alloferin (n = 9)	d-Tubo- curarin (n = 9)
0	100,00 $\pm$ 0,00	100,00 $\pm$ 0,00	100,00 $\pm$ 0,00
1	100,01 $\pm$ 2,41	91,60 $\pm$ 2,67	91,13 $\pm$ 3,67
2	100,01 $\pm$ 2,41	91,36 $\pm$ 2,90	87,17 $\pm$ 5,04
3	100,01 $\pm$ 2,41	89,62 $\pm$ 3,22	84,48 $\pm$ 4,91
4	100,79 $\pm$ 2,52	89,77 $\pm$ 3,36	83,96 $\pm$ 5,13
5	100,01 $\pm$ 2,41	90,27 $\pm$ 3,82	82,11 $\pm$ 4,72
6	100,79 $\pm$ 2,52	91,91 $\pm$ 3,36	81,85 $\pm$ 5,15
7	100,01 $\pm$ 2,41	89,90 $\pm$ 3,30	83,35 $\pm$ 5,45
8	100,01 $\pm$ 2,41	90,97 $\pm$ 3,45	84,83 $\pm$ 4,58
9	100,70 $\pm$ 1,87	92,94 $\pm$ 3,13	86,14 $\pm$ 4,65
10	99,41 $\pm$ 1,64	92,06 $\pm$ 3,43	85,85 $\pm$ 4,56
11	99,51 $\pm$ 1,93	94,23 $\pm$ 2,53	86,24 $\pm$ 4,64
12	100,08 $\pm$ 1,63	94,90 $\pm$ 2,60	87,23 $\pm$ 4,19
13	101,18 $\pm$ 1,78	95,88 $\pm$ 2,24	88,41 $\pm$ 4,18
14	99,98 $\pm$ 1,27	95,50 $\pm$ 2,02	87,78 $\pm$ 3,58
15	99,98 $\pm$ 1,27	94,65 $\pm$ 2,11	88,31 $\pm$ 3,43
16	101,18 $\pm$ 1,78	94,33 $\pm$ 1,74	87,91 $\pm$ 3,78
17	100,00 $\pm$ 1,31	94,87 $\pm$ 1,92	88,71 $\pm$ 3,67
18	100,00 $\pm$ 1,31	97,04 $\pm$ 2,02	89,67 $\pm$ 3,53
19	99,47 $\pm$ 1,39	95,98 $\pm$ 2,04	88,97 $\pm$ 3,46
20	99,47 $\pm$ 1,39	96,08 $\pm$ 1,81	89,33 $\pm$ 3,25

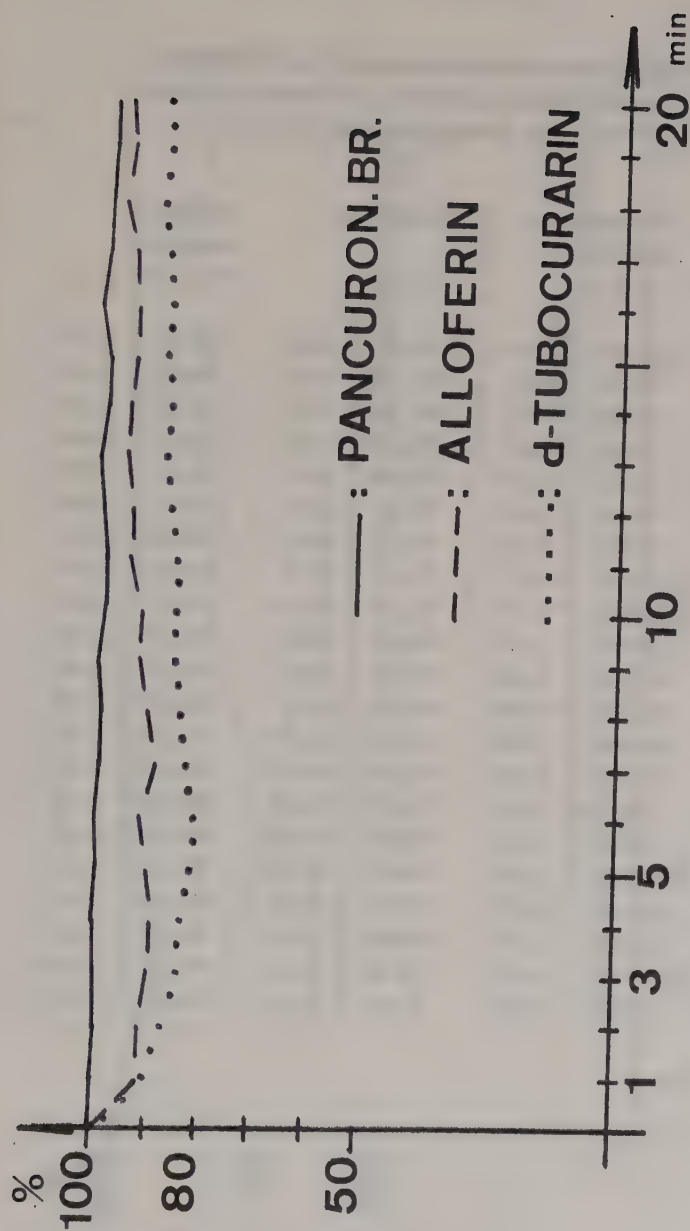


Abb. 5: Die Mittelwerte des diastolischen Blutdruckes nach
Injektion der Relaxantien in Prozent des Ausgangswertes

Tabelle : 9

Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutdruck-Amplitude von Pancuronium bromid, Alloferin, d-Tubocurarin in Prozent des Ausgangswertes (= 100 %)

Minuten nach Injektion	Pancuronium bromid (n = 11)	Alloferin (n = 9)	d-Tubo- curarin (n = 9)
0	100,00 $\pm$ 0,00	100,00 $\pm$ 0,00	100,00 $\pm$ 0,00
1	98,40 $\pm$ 5,14	93,18 $\pm$ 4,41	79,96 $\pm$ 4,07
2	95,90 $\pm$ 4,93	85,55 $\pm$ 4,78	74,88 $\pm$ 4,78
3	92,41 $\pm$ 3,61	80,93 $\pm$ 5,65	73,41 $\pm$ 6,00
4	95,23 $\pm$ 2,79	77,88 $\pm$ 6,48	72,62 $\pm$ 6,58
5	97,50 $\pm$ 3,06	72,81 $\pm$ 6,25	71,55 $\pm$ 6,82
6	96,15 $\pm$ 3,39	73,77 $\pm$ 6,23	68,68 $\pm$ 7,27
7	98,41 $\pm$ 3,57	77,17 $\pm$ 5,35	72,26 $\pm$ 6,80
8	99,92 $\pm$ 3,24	78,16 $\pm$ 6,39	68,71 $\pm$ 7,25
9	95,76 $\pm$ 4,17	80,85 $\pm$ 5,88	72,94 $\pm$ 8,44
10	100,09 $\pm$ 4,02	84,51 $\pm$ 6,41	75,88 $\pm$ 6,85
11	100,09 $\pm$ 4,36	82,40 $\pm$ 5,95	80,47 $\pm$ 7,18
12	100,47 $\pm$ 3,50	81,67 $\pm$ 5,20	81,93 $\pm$ 7,31
13	100,83 $\pm$ 2,88	80,88 $\pm$ 6,38	84,88 $\pm$ 6,69
14	98,78 $\pm$ 3,70	83,07 $\pm$ 7,39	86,83 $\pm$ 5,72
15	98,93 $\pm$ 4,12	85,22 $\pm$ 5,56	85,57 $\pm$ 5,10
16	100,46 $\pm$ 3,07	86,65 $\pm$ 6,41	88,62 $\pm$ 4,17
17	101,60 $\pm$ 2,78	89,28 $\pm$ 4,33	90,36 $\pm$ 4,04
18	101,60 $\pm$ 2,78	86,00 $\pm$ 6,29	90,08 $\pm$ 4,01
19	102,74 $\pm$ 2,95	86,56 $\pm$ 6,15	90,12 $\pm$ 3,94
20	104,25 $\pm$ 2,27	87,83 $\pm$ 5,75	89,32 $\pm$ 3,63

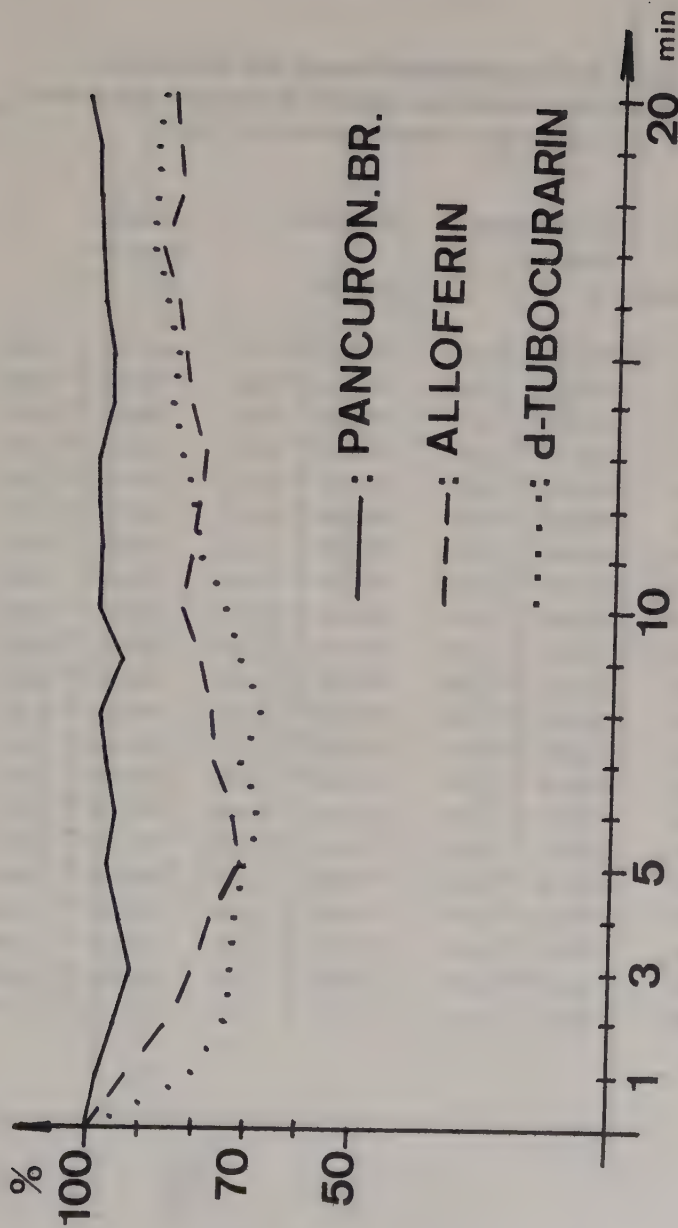


Abb. 6: Die Mittelwerte der Blutdruck-Amplitude nach
Injektion der Relaxantien in Prozent des Ausgangswertes

Tabelle : 10

Mittelwerte und Standardabweichungen des mittleren Blutdruckes von Pancuronium bromid, Alloferin und d-Tubocurarin in Prozent des Ausgangswertes (= 100 %)

Minuten nach Injektion	Pancuronium bromid (n = 11)	Alloferin (n = 9)	d-Tubo- curarin (n = 9)
0	100,00 $\pm$ 0,00	100,00 $\pm$ 0,00	100,00 $\pm$ 0,00
1	99,54 $\pm$ 1,53	91,95 $\pm$ 2,02	89,31 $\pm$ 3,26
2	99,18 $\pm$ 1,48	90,07 $\pm$ 2,35	85,22 $\pm$ 4,21
3	99,54 $\pm$ 1,86	87,63 $\pm$ 2,91	82,35 $\pm$ 4,27
4	100,00 $\pm$ 1,81	87,16 $\pm$ 3,03	80,44 $\pm$ 4,23
5	100,18 $\pm$ 1,71	86,90 $\pm$ 3,27	79,95 $\pm$ 4,55
6	100,00 $\pm$ 1,67	87,38 $\pm$ 3,20	77,07 $\pm$ 4,71
7	99,81 $\pm$ 1,57	87,22 $\pm$ 3,34	81,02 $\pm$ 4,88
8	99,45 $\pm$ 1,50	88,11 $\pm$ 3,37	82,18 $\pm$ 4,59
9	100,36 $\pm$ 1,45	90,07 $\pm$ 3,10	82,67 $\pm$ 4,61
10	100,45 $\pm$ 1,56	89,31 $\pm$ 3,39	83,66 $\pm$ 4,40
11	99,81 $\pm$ 1,41	91,42 $\pm$ 2,71	84,33 $\pm$ 4,34
12	99,90 $\pm$ 0,83	89,53 $\pm$ 3,73	85,24 $\pm$ 4,11
13	100,72 $\pm$ 1,00	92,35 $\pm$ 2,49	87,07 $\pm$ 3,85
14	100,27 $\pm$ 0,93	92,36 $\pm$ 2,32	87,24 $\pm$ 3,70
15	100,27 $\pm$ 0,87	92,31 $\pm$ 2,09	87,96 $\pm$ 3,58
16	100,54 $\pm$ 0,90	92,45 $\pm$ 2,10	88,48 $\pm$ 3,58
17	100,27 $\pm$ 0,85	93,01 $\pm$ 1,72	88,83 $\pm$ 3,39
18	100,27 $\pm$ 0,85	94,27 $\pm$ 1,36	89,15 $\pm$ 3,20
19	100,09 $\pm$ 0,87	93,87 $\pm$ 1,38	89,38 $\pm$ 3,21
20	100,09 $\pm$ 0,87	94,12 $\pm$ 1,49	89,34 $\pm$ 3,00

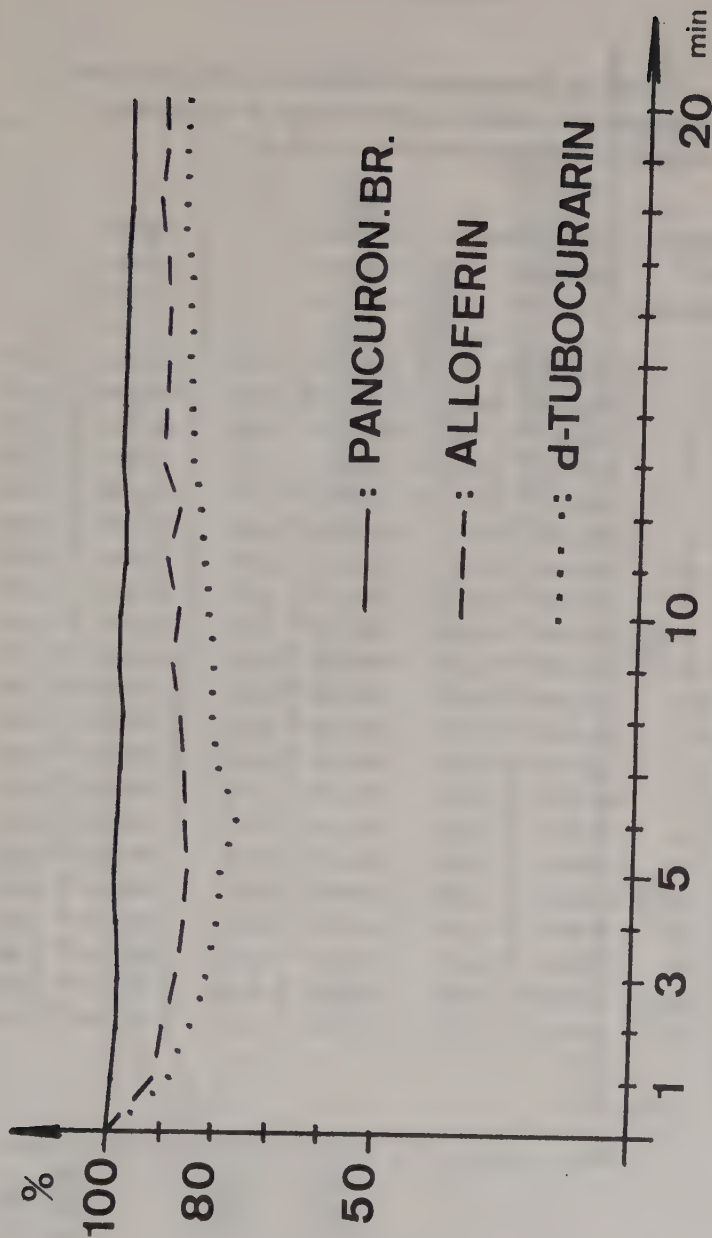


Abb. 7: Die Mittelwerte des mittleren Blutdruckes nach
Injektion der Relaxantien in Prozent des Ausgangswertes

Tabelle : 11

Mittelwerte und Standardabweichungen der Pulsfrequenz
von Pancuronium bromid, Alloferin und d-Tubocurarin
in Prozent des Ausgangswertes (= 100 %)

Minuten nach Injektion	Pancuronium bromid (n = 11)	Alloferin (n = 9)	d-Tubo- curarin (n = 9)
0	100,00 $\pm$ 0,00	100,00 $\pm$ 0,00	100,00 $\pm$ 0,00
1	106,93 $\pm$ 2,80	114,22 $\pm$ 2,82	102,05 $\pm$ 1,32
2	112,07 $\pm$ 2,58	119,34 $\pm$ 3,08	102,53 $\pm$ 1,58
3	113,21 $\pm$ 2,77	121,85 $\pm$ 3,31	102,67 $\pm$ 1,59
4	114,23 $\pm$ 3,07	123,61 $\pm$ 3,27	101,61 $\pm$ 1,18
5	114,41 $\pm$ 3,24	124,88 $\pm$ 3,05	101,86 $\pm$ 1,45
6	112,45 $\pm$ 3,11	125,03 $\pm$ 3,00	101,86 $\pm$ 1,02
7	112,79 $\pm$ 3,17	125,18 $\pm$ 3,14	101,70 $\pm$ 1,42
8	112,45 $\pm$ 2,89	124,42 $\pm$ 3,19	101,46 $\pm$ 1,23
9	111,80 $\pm$ 3,20	124,28 $\pm$ 3,20	100,52 $\pm$ 1,47
10	110,78 $\pm$ 3,13	123,04 $\pm$ 3,00	99,94 $\pm$ 1,29
11	110,12 $\pm$ 3,25	122,38 $\pm$ 2,91	99,67 $\pm$ 1,22
12	110,46 $\pm$ 3,50	121,76 $\pm$ 3,12	99,03 $\pm$ 1,27
13	110,36 $\pm$ 3,61	120,72 $\pm$ 2,71	99,63 $\pm$ 1,27
14	110,17 $\pm$ 3,60	120,91 $\pm$ 2,91	98,94 $\pm$ 1,13
15	109,35 $\pm$ 3,40	120,40 $\pm$ 2,71	98,67 $\pm$ 1,22
16	109,00 $\pm$ 3,40	119,84 $\pm$ 3,03	98,95 $\pm$ 1,22
17	108,73 $\pm$ 3,30	119,75 $\pm$ 2,89	98,34 $\pm$ 1,49
18	108,80 $\pm$ 3,30	119,05 $\pm$ 2,92	98,28 $\pm$ 1,61
19	108,48 $\pm$ 3,20	118,55 $\pm$ 2,79	97,84 $\pm$ 1,65
20	108,37 $\pm$ 3,30	117,56 $\pm$ 2,60	97,86 $\pm$ 1,96

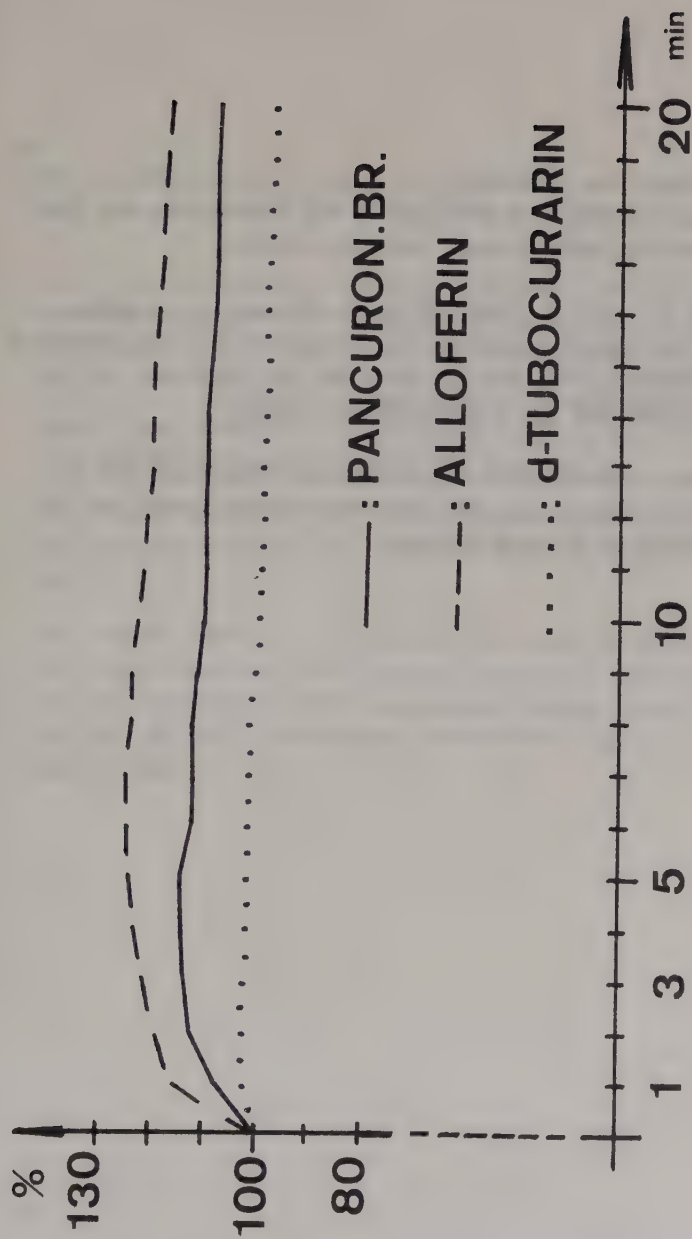


Abb. 8: Die Mittelwerte der Pulsfrequenz nach Injektion der Relaxantien in Prozent des Ausgangswertes

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. R. Frey für die freundliche Überlassung des Themas und die Überprüfung der Arbeit recht herzlich danken.

Herrn Dr. med. R. Droh und Herrn Dr. med. W. Erdmann darf ich ganz besonderen Dank abstaten für die wertvolle Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und die Anregungen bei der Durchsicht der Arbeit.

Bei der umfangreichen statistischen Auswertung war mir Herr Dr. med. E. Scheidt sehr behilflich, wofür ich ihm ebenfalls Dank sagen möchte.

LEBENS LAUF

Am 14. November 1946 wurde ich, Wolfgang Schellhaas, als Sohn des Zahnarztes Dr. Herbert Schellhaas und seiner Ehefrau Dr. Kläre, geb. Czaja in Kaiserslautern geboren.

Ich besuchte die prot. Volksschule in Bruchmühlbach/Pfalz, später dann Gymnasien in Kaiserslautern und Landstuhl, wo ich im März 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Seit dem SS 1966 bin ich in der Medizinischen Fakultät der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz eingeschrieben.

Die naturw. zahnärztl. Vorprüfung bestand ich im April 1967, die zahnärztl. Vorprüfung folgte im Oktober 1968 und das zahnmedizinische Staatsexamen legte ich im Juni 1971 ab. Während der gesamten Studienzeit war ich in Mainz immatrikuliert.

1. Die Naturwissenschaften
 2. Die geisteswissenschaftlichen Fächer
 3. Die Fremdsprachen
 4. Die praktische Ausbildung

Am 14. November 1946 wurde ich, Wolfgang Schellhase, als
 Sohn des Lehrers Dr. Herbert Schellhase und seiner
 Ehefrau Dr. Kirsch, geb. Gasse in Kaiserlautern geboren.
 Ich besuchte die dortige Volksschule in Bismarckplatz.
 Später dann Gymnasium in Kaiserlautern und Landstuhl, wo
 ich im März 1956 die Reifeprüfung ablegte.
 Seit dem 25. März 1956 bin ich in der Medizinischen Fakultät
 der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz eingeschrieben.
 den.

Die naturw. Vorbildung bestand ich im April
 1957, die geistesw. Vorbereitung folgte im Oktober 1958
 und das zahnmedizinische Staatsexamen legte ich im Juni
 1957 ab. Während der gesamten Studienzeit war ich in Mainz
 immatrikuliert.

